

# BREVET D'INVENTION

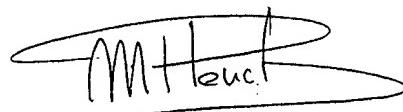
## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

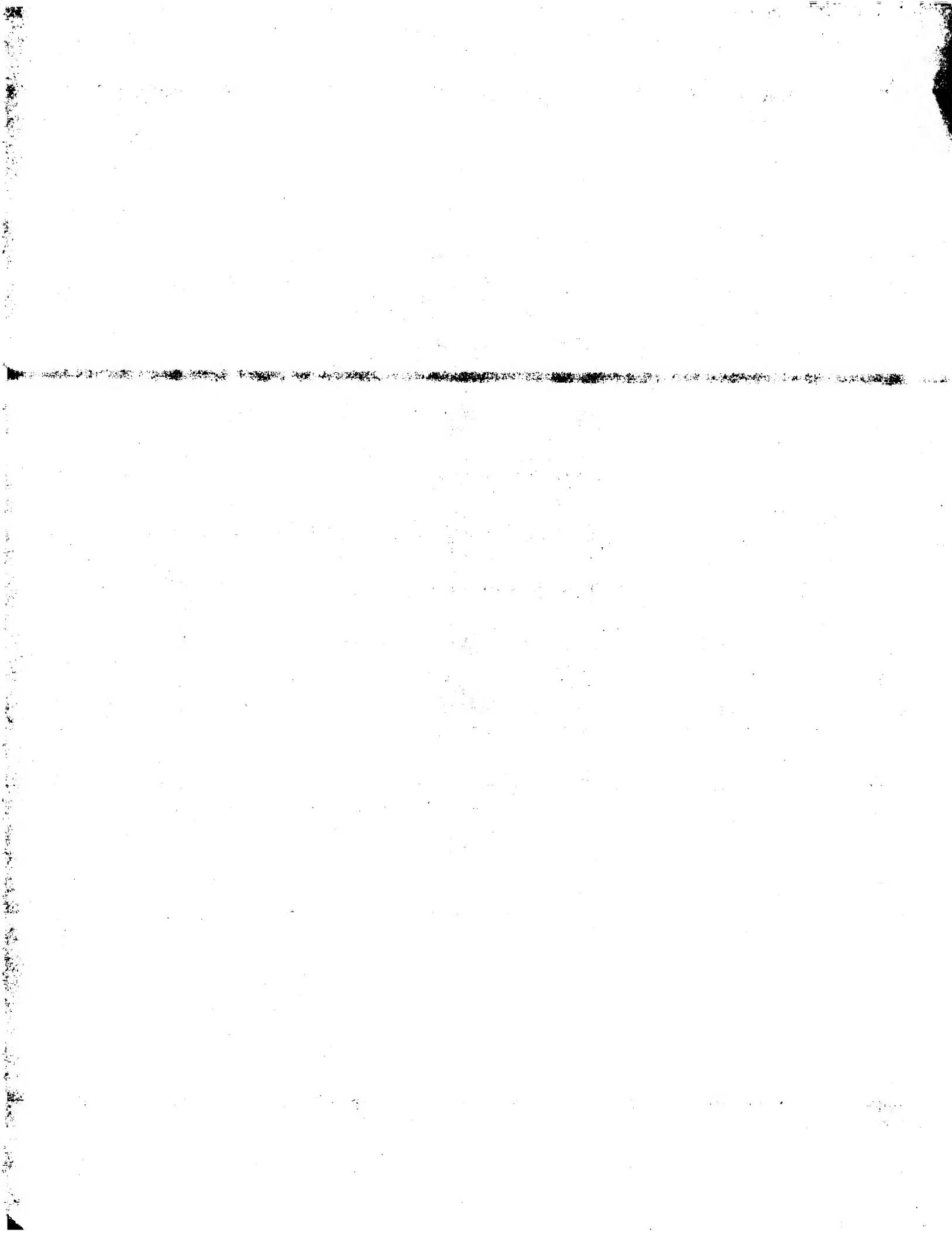
Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le ..... **10 MARS 1999** .....

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets



Martine PLANCHE





INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

## BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

cerfa

N° 55 -1328

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie 

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

20.03.1998

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 03492

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

X

DATE DE DÉPÔT

20 MARS 1998

## 2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

 brevet d'invention demande divisionnaire certificat d'utilité transformation d'une demande de brevet européen

Etablissement du rapport de recherche

 différé  immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

 oui non

n°du pouvoir permanent

références du correspondant

téléphone

237051 D17440 SC

01 45 00 92 02

date

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Céphalotaxanes porteurs de chaîne latérale et leur procédé de synthèse

## 3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

Forme juridique

ONCOPHARM

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

Pays

28, rue Sainte Croix, 72000 LE MANS

FR

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre 

## 4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

 oui non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

## 5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

 requise pour la 1ère fois requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

## 6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTIÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

## 7 DIMENSIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

92-1001

**DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR**  
(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)**DEPARTEMENT DES BREVETS**

26bis, rue de Saint-Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 03492

**TITRE DE L'INVENTION :** Céphalotaxanes porteurs de chaîne latérale et leur procédé de synthèse**LE(S) SOUSSIGNÉ(S)****ONCOPHARM**

28, rue Sainte Croix, 72000 LE MANS

**DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S)** (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

ROBIN Jean-Pierre	28, rue Sainte Croix	72000 Le Mans, FR
ROBIN Julie née BLANCHARD	17, rue de l'Alma	72000 Le Mans, FR
CAVOLEAU Sylvie	52, rue Chèvre	49000 Angers, FR
CHAUVIAT Ludovic	4, rue Bossuet	72000 Le Mans, FR
CHARBONNEL Sandra	23, avenue Vauban	49000 Angers, FR
DHAL Robert	12, rue des Bois	
Le Champ du Dragon	72700 Pruillé le Chétif, FR	
DUJARDIN Gilles	5, rue de l'Ormeau	72700 Rouillon, FR
FOURNIER Florence	Apt A 504	4, rue Paul Courboulay
72000 Le Mans, FR		
GILET Chrystelle	97, avenue Bollée	72000 Le Mans, FR
GIRODIER Laurent	215, avenue Rubillard	72000 Le Mans, FR
MEVELEC Laurence	17, rue des Remparts	27400 Louviers, FR
POUTOT Sandrine	126, rue de Funay	72000 Le Mans, FR
ROUAUD Sylvie	213, avenue Rubillard	72000 Le Mans, FR

**NOTA :** A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

29 septembre 1998

CABINET REGIMBEAU

M1253

**DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS**

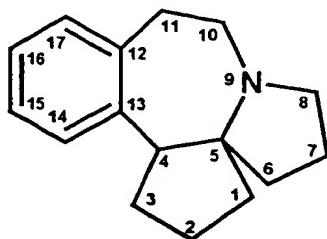
PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
33, 36, 60 - 62.					
116 à 120 et 146			X	18 JUIN 1998	HL J - 23 JUIN 1998

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article 28 du décret du 19 septembre 1979, est signalé par la mention "R.M." (revendications modifiées).

5 La présente invention concerne un procédé de préparation de dérivés de céphalotaxanes porteurs de chaîne latérale.

On entend par céphalotaxanes des composés dont le squelette de base est de formule

10



15 lequel peut comporter divers substituants oxygénés (éthers aliphatiques ou aromatiques, alcools libres ou estérifiés, énols et/ou phénols substitués ou libres, éthers pontés, plus généralement tout substituant rencontré habituellement à l'état naturel sur ce type de composés).

Les harringtonines sont des alcaloïdes présentant un intérêt élevé en chimiothérapie anticancéreuse notamment sur certains hématosarcomes polyrésistants aux thérapeutiques existantes. La sélectivité des harringtonines, 20 qui repose sur un mécanisme d'action original au niveau de la synthèse des protéines, fait que cette série est promue à un grand avenir en thérapeutique anticancéreuse.

Des activités antiparasitaires, en particulier sur l'hématozoaire du paludisme 25 ont également été reconnues.

L'homoharringtonine ou HHT, le représentant le plus actif de la série, est active à partir de doses de 3 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, soit à titre indicatif, à des doses 20 fois plus faibles que le Taxol . L'HHT a déjà fait l'objet de 14 essais 30 cliniques en phase I + II.

**ORIGINAL**

CABINET REGIMBEAU  
CONSEILS EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
26, Avenue Kléber  
75116 PARIS

Les harringtonines ont été extraites il y a plus de 35 ans à partir d'une Céphalotaxacée exclusivement asiatique nommée *Cephalotaxus harringtonia*, à l'issue du programme de recherche de nouveaux agents anticancéreux dans le règne végétal, développé par le National Cancer Institute. En fait, les alcaloïdes de *Cephalotaxus* sont constitués pour l'essentiel (au moins 50%) de céphalotaxine, précurseur biosynthétique des harringtonines, ces dernières ne représentant individuellement que quelques pour cent des alcaloïdes totaux.

Outre leur faible concentration à l'état naturel dans la matière première végétale, les harringtonines sont mélangées à de nombreux congénères présentant des structures chimiques très voisines. Ainsi, dans un chromatogramme en CLHP à haute résolution d'un extrait alcaloïdique semi-purifié, on ne compte pas moins de plusieurs dizaines d'esters de céphalotaxines (voir figure jointe).

Si l'on considère que:

- d'une part, comme le laisse prévoir la flexibilité de leurs chaînes latérales, généralement ramifiées et aliphatiques, les harringtonines sont généralement peu cristallogènes,
- d'autre part, ces esters, notamment l'harringtonine ainsi que l'homoharringtonine, sont contaminés par des congénères eux-mêmes pourvus d'activité biologique et très difficiles à séparer même en CLHP analytique à haute résolution,

l'état actuel de la technique ne permet pas de produire de façon rentable à l'échelle industrielle ces composés au niveau de pureté requis pour des principes actifs pharmaceutiques.

Les céphalotaxanes, quoique biosynthétiquement proches des alcaloïdes du genre *Erythrina*, sont des alcaloïdes présentant une structure unique dans la nature rencontrée seulement dans le genre *Cephalotaxus*, seul genre de la famille des Céphalotaxacées. Par contre les chaînes latérales des différents congénères des harringtonines dérivent toutes de l'hémiester méthylique du carboxyle primaire de l'acide (2R)-citramalique 3a par substitution du méthyle tertiaire (décrise dans la formule 3b) à l'aide de radicaux alkyles ou aralkyles eux-mêmes substitués ou non par des hydroxyles tertiaires, ces derniers pouvant alors former un éther cyclique avec un alcool tertiaire (dérivés anhydro).

Le schéma 1 (en annexe) montre les principaux exemples de congénaires de l'harringtonine ( $R = CTX$ ), lesquels présentent tous à des degrés divers une activité cytostatique significative. Aucun des esters de céphalotaxine analogues artificiels synthétisés jusqu'à présent dans la littérature ne présente au minimum la sous-structure 3b et sont dépourvus d'activité cytostatique significative.

Il est remarquable de constater que bien qu'étant botaniquement très proches des Céphalotaxacées, les Taxacées renferment des alcaloïdes triterpéniques (taxines), accompagnés de triterpènes non alcaloïdiques, les taxanes, également de structure unique dans la nature. Tout en ayant des structures chimiques et un mécanisme d'activité anticancéreuse complètement différents des taxanes, les harringtonines présentent avec ces dernières substances une analogie à plus d'un titre:

- 15     -elles possèdent des propriétés cytostatiques,
- elles sont constituées d'un squelette polycyclique, précurseur biosynthétique inactif de la structure complète, sur lequel est greffée une chaîne latérale présentant une combinaison semblable des substituants hydrophiles et hydrophobes,
- 20     -la partie polycyclique des taxanes (baccatines au sens large) et des harringtonines (céphalotaxines) est relativement abondante dans des parties renouvelables de la plante, tandis que les molécules actives (harringtonines et taxanes y sont dix à cent fois moins abondantes),
- 25     -*l'if à prunes (Cephalotaxus)* est un arbre rare, encore plus rare que *l'if à baies (Taxus)*.

Il résulte des éléments ci-dessus qu'à l'instar de l'hémisynthèse des taxanes par adjonction d'une chaîne synthétique sur une 10-désacétylbaccatine III d'origine extractive, l'hémisynthèse asymétrique des harringtonines par estérification d'une céphalotaxine d'origine naturelle présente un intérêt médical et économique important. De plus, la population actuelle de *Cephalotaxus* est relativement réduite même dans leur habitat d'origine. Ainsi lors de son importation en Europe à des fins ornementales au siècle dernier, *Cephalotaxus harringtonia* n'était déjà plus présent à l'état spontané en Chine orientale et au Japon septentrional. L'utilisation d'un précurseur présent dans une partie renouvelable de l'arbre (la feuille) en vue de préparer l'homoharringtonine par hémisynthèse revêt donc un intérêt environnemental

considérable et ce d'autant plus que la synthèse totale de la céphalotaxine optiquement active n'a pas été réalisée jusqu'à présent en dépit des très nombreux travaux de synthèse dont elle a fait l'objet (quelques synthèses laborieuses de la céphalotaxine racémique comportant 10 à 15 étapes ont 5 cependant été réalisées).

Si l'on considère qu'il faudrait extraire au moins cent tonnes par an de cet arbre rare et à pousse très lente (encore plus lente que *Taxus* sp.) pour satisfaire les besoins actuels du marché en homoharringtonine (quelques kilogrammes par 10 an), tandis que l'hémisynthèse ne consommerait que quelques tonnes de feuilles. De plus, l'HHT d'origine naturelle actuellement disponible sur le marché des principes actifs est contaminée par ses congénères, lesquels de part leur parenté structurale sont très difficiles à purifier, même par chromatographie liquide à haute performance «préparative».

15 Préalablement, il convient de noter que l'intérêt intrinsèque de la céphalotaxine en elle-même comme source d'hémisynthèse n'ayant pas encore été relevé, aucun procédé d'extraction sélectif de cette substance n'a été décrit jusqu'à présent. D'autre part, parmi les composés actifs, seule l'harringtonine et 20 l'isoharringtonine ont fait l'objet d'une demande de brevet de préparation par extraction. Quant à la préparation de l'homoharringtonine, elle a seulement fait l'objet de travaux de synthèse mais aucune demande de brevet n'a été effectuée concernant un procédé spécifique d'extraction, même non sélectif.

25 Un autre aspect qui donne à la présente invention un intérêt encore plus grand est que la céphalotaxine peut servir de tremplin à la synthèse de céphalotaxoïdes et d'harringtoïdes utiles pour les chimiothérapies antitumorales (tumeurs cancéreuses et non cancéreuses), antiparasitaires, antifongiques, antivirales, antibactériennes.

30 Les harringtonines sont constituées d'un alcool polycyclique alcaloïdique complexe (la céphalotaxine), estérifié par une chaîne latérale ne présentant isolément pas plus que la céphalotaxine d'activité biologique, mais indispensable à l'activité biologique de l'ensemble. La saponification de la 35 chaîne latérale dans des conditions forcées conduit à la céphalotaxine base libre et aux acides harringtoniques. La fixation des chaînes latérales intervient en fin de biosynthèse. Il a été démontré que le catabolisme conduisant à cette réaction pouvait être déclenché *in vivo* sous l'influence d'un stress

environnemental ou physiologique exercé sur la plante.

- La céphalotaxine, partie polycyclique constituée de 5 cycles accolés, présente un agencement original, unique dans la nature, soit une benzodioxoazépine sur 5 laquelle est accolé un système spiroypyrolidinopentènediol. La céphalotaxine comporte 4 centres d'asymétrie: 2 «carbones asymétriques», un azote aminique tertiaire hétérocyclique et un centre d'atropoisomérie, ce dernier expliquant le pouvoir rotatoire élevé. La seule fonction réactive est un alcool secondaire situé en 3, l'éther d'énoïl méthylique situé en 2 étant sensible à 10 l'attaque protonique. L'ensemble forme une structure pseudohélicoïdale encageant l'hydroxyle dans le tuboïde formé par la tétrahydrazépine. La céphalotaxine base forme facilement des sels stables (par exemple des chlorhydrates et perchlorhydrates) très cristallogènes.
- 15 Ce composé qui a fait l'objet de nombreuses tentatives de synthèse totale est biologiquement inactif.

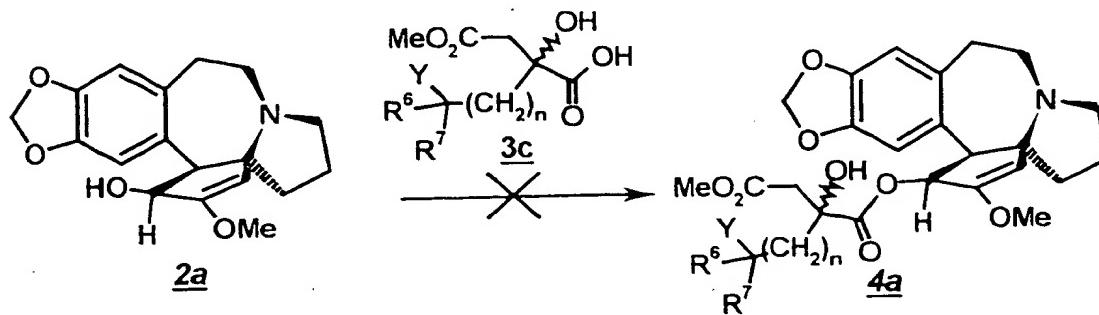
Cet alcaloïde est peu sensible aux milieux basiques. Par contre, plusieurs auteurs décrivent une certaine sensibilité aux acides aboutissant à une 20 racémisation par inversion simultanée des 4 centres d'asymétrie. Un séjour de plusieurs jours en solution à pH 1-4 à 20°C laisse cependant cette structure intacte (observation personnelle).

Toutes les chaînes latérales des harringtonines, présentant une activité 25 biologique significative, présentent en commun le motif 2-alkyl-2-carbométoxyméthyl-2-hydroxy-acétyl. La chaîne alkyl, de longueur variable, présente sur l'extrémité distale soit une ramification constituant un isopropyle porteur (HT et HHT) ou non (DHT) d'un alcool tertiaire, soit un radical phényl (par exemple la série plus récemment isolée des néoHT). Dans le cas des 30 anhydroharringtonines la chaîne peut être refermée par déshydratation entre ses deux alcools tertiaires, formant par exemple un cycle tétrahydropyranique substitué. Le carboxyl tertiaire de ce diester complexe est porté par l'unique hydroxyle de la céphalotaxine. Le seul centre de chiralité de la chaîne latérale est situé en  $\alpha$  de la jonction ester. Il comporte, outre la première chaîne secondaire, un hydroxyle qui de part son caractère tertiaire ne présente pas de possibilité d'épimérisation.

Le schéma 2 en annexe présente de façon synthétique les procédés de préparation connues des harringtonines.

- Plusieurs hémisynthèses d'esters naturels de la céphalotaxine ainsi que plusieurs séries d'analogues, présentant des chaînes simplifiées mais conférant à ces derniers une activité cytotoxique très amoindrie, ont été décrites jusqu'à présent, notamment celles ce de la désoxyharringtonine et de l'isoharringtonine.
- La plupart d'entre elles concernent des esters plus simples et moins fonctionnalisés que ceux constituant l'HT et l'HHT, les esters les plus utiles en chimiothérapie (par exemple, la désoxyharringtonine, l'isoharringtonine...).

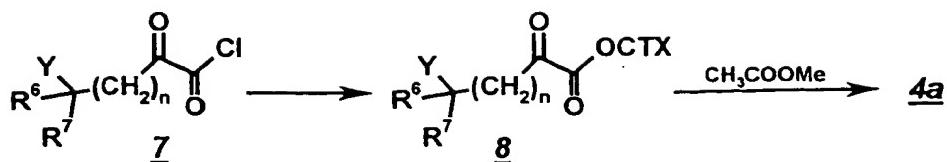
Tous les auteurs mentionnent jusqu'à présent comme irréalisable l'estérification de l'hydroxyle secondaire stériquement très encombré de la céphalotaxine 2a par le carboxyle tertiaire de la chaîne alcanoyle 3c totalement préformée pour donner une harringtonine 4a, soit, la transformation 2a + 3c → 4a telle que décrite dans l'exemple figurant sur le schéma ci-après:



20

La plupart des synthèses décrites jusqu'à présent font donc appel à une fixation de la chaîne secondaire par la réaction de Réformasky entre le bromoacétate de méthyle et le carbonyle (réel ou potentiel) de la chaîne latérale préalablement fixée sur la céphalotaxine.

Toutes les synthèses décrites consistent donc à estérifier la céphalotaxine à l'aide du chlorure d' $\alpha$ -céto alcanoyle dépourvu de l'hydroxyle distal et soit sans la chaîne secondaire située en  $\alpha$  du carboxyle tertiaire, soit sans l'hydroxyle tertiaire en  $\alpha$  du carboxyle.



Il est à noter que cette  $\alpha$ -hydroxyalkylation, qui crée en même temps le centre de chiralité de la chaîne latérale, n'a jamais été réalisée de façon asymétrique.

5

Quelques voies de synthèse font appel à une estérification de la céphalotaxine par un chlorure d'hémisuccinyl substitué, suivie éventuellement d'une mise en place ultérieure du ou des hydroxyles tertiaires.

- 10 Aucune O-acylation de la céphalotaxine, à l'aide de précurseurs de chaînes chirales totalement préformées et fonctionnalisées en  $\alpha$  du carboxyle tertiaire, n'a donc été réalisée jusqu'à présent.

15 En conséquence, les méthodes de préparations des harringtonines par hémisynthèse, décrites à ce jour dans l'art existant, présentent les inconvénients suivants:

- absence de stéréosélectivité,
- mauvaise convergence,
- 20 -rendements médiocres,
- fonctionnalisation et construction de la chaîne sur un substrat rare et coûteux,
- homoharringtonine chirale non obtenue à ce jour.

La présente invention consiste à :

- 25 -estérifier l'alcool libre encombré d'une céphalotaxine ou bien l'alcoolate métallique correspondant à l'aide d'une chaîne sous la forme d'un acide azacycloalkane carboxylique tertiaire convenablement substitué totalement préformé tant sur le plan du squelette que de la fonctionnalisation en vue de 30 préparer par hémisynthèse les acides anhydrohomoharringtoniques.

-ouvrir les chaînes latérales cycliques ainsi formées en vue d'obtenir les diols correspondants, c'est à dire les harringtonines (précédemment définies)

-décrire une nouvelle préparation de tous les diastéréoisomères des chaînes latérales dihydroxylées des harringtonines sous une forme cyclique déshydratée (acides anhydroharringtoniques) ou dont les deux fonctions alcools sont protégées ensemble par des groupements protecteurs difonctionnels formant un cycle.

- 5 -dé doubler tous les acides harringtoniques et anhydroharringtoniques, en vue de les coupler séparément aux céphalotaxines.
- 10 La présente invention consiste à synthétiser l'anhydroharringtonine, l'harringtonine, l'anhydrohomoharringtonine, l'homoharringtonine,

La présente invention consiste également à estérifier les céphalotaxines ou leurs alcoolates métalliques par les N-alcoyl- et N-carbamoyl-2-alkyl-isoserine

15 A la suite d'observations et d'études comparatives effectuées dans la série des taxanes, il a été constaté qu'en dépit d'un encombrement stérique encore supérieur à l'hydroxyle des céphalotaxines, l'hydroxyle situé en 13 sur le squelette des taxanes permettait de recevoir une acylation par une chaîne relativement encombrante telle que par exemple une N-benzoyl-

20 phénylisosériste protégée en 2' (encore que les tentatives d'acylation de la baccatine protégée par une chaîne porteuse d'un groupement hydroxyle en  $\alpha$  protégé par un groupement benzoyl ont toutes échoué).

25 Une étude expérimentale de l'acylation par une chaîne très encombrée, telle que l'acide pivalique, nous a démontré l'impossibilité d'acyler l'hydroxyle situé en 13 d'une baccatine protégée par la méthode au dialkylcarbodiïde, tandis que la même réaction pratiquée sur la céphalotaxine montrait un couplage aisément de la chaîne pivaloyle.

30 Il a été également démontré toujours dans la série des taxanes que l'amélioration de la compacité dynamique de la chaîne alkanoyl ou aralkanoyl par une protection cyclique bifonctionnelle facilitait grandement le couplage. Ainsi par exemple tandis que les N-benzoylphénylisoséristes linéaires convenablement protégées réagissent en plusieurs heures à 80°C avec formation de produits d'épimérisation, les précurseurs cycliques oxazoline ou oxazolidine réagissaient en un quart d'heure à 25°C.

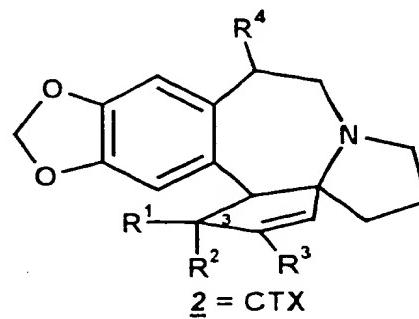
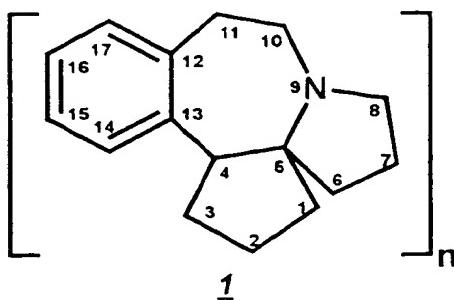
L'utilisation des mêmes conditions que ci-dessus, avec une chaîne ayant subit préalablement une cyclisation déshydratante, nous a permis d'acyler la céphalotaxine ou ses alcoolates en quelques heures à température ambiante.

- 5 La facilité de cette acylation a été d'autant plus surprenante que de nombreux auteurs ont conçu des synthèses présentant les inconvénients cités plus haut, sur la base de la constatation d'une impossibilité d'acyler expliquée par l'encombrement stérique des deux sites: l'hydroxyle de la céphalotaxine et le carboxyle tertiaire du précurseur de la chaîne latérale.

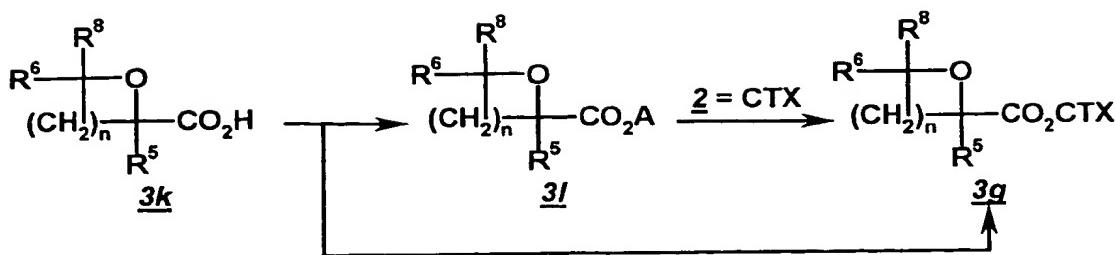
10

Selon un mode de mise en œuvre préféré ou procédé selon l'invention, la fonction hydroxyle d'un céphalotaxane est estérifiée par un dérivé 1-carboxyle-1-alkyl-1-oxacycloalkane.

- 15 L'hydroxyle d'un céphalotaxane dont le squelette répond à la formule générale 1 ou, plus particulièrement l'alcool secondaire situé en position 3 d'une céphalotaxine ou leurs alcoolates métalliques répondant à la formule générale du type de 2,



- 20 sont estérifiés par la fonction acide carboxylique tertiaire d'un cycloéther substitué répondant à la formule générale du type de 3k, ou bien, de préférence, par l'une de ses formes activées isolées ou formées *in situ* répondant à la formule générale du type de 3l pour donner 3g.



Le cycle constituant 3k, 3l et 3g, peut comprendre de 3 à 8 sommets ( $n = 0$  à 5).  $\text{R}^6$  et  $\text{R}^8$  sont chacun pris ensemble ou séparément des groupements alkyles, aryles ou aralkyles substitués comme décrit plus haut.

- 5 L'acide libre du type de 3k ou toute forme activée des acides du type de 3l peuvent être employés en vue d'estérifier les céphalotaxanes répondant à la formule générale de 1 ou, par exemple, les céphalotaxines du type de 1,

Alternativement l'anhydride de 3l peut être préparé séparément et isolé, puis  
 10 mis en contact avec l'alcool. Il en est de même des anhydrides cycliques du type de 3p qui peuvent être préparés facilement à partir des diacides correspondants pour redonner 3k par estérification du méthanol ou bien se fixer comme ci-dessus sur la fonction alcool d'une céphalotaxine du type de 2 avec toutefois un moins bon rendement que ci-dessus, la fonction acide primaire étant ensuite méthylée de façon classique à l'aide de méthanol en présence d'un acide protonique ou de Lewis ou bien à l'aide du complexe éthérate de trifluorure de bore-méthanol ou bien du diazométhane.

Quoique moins efficace et plus laborieuse, la méthode utilisant le chlorure de  
 20 l'acide 3k a donné l'ester cherché 3g.

Tous les réactants du type de 3k, 3l et 2, ainsi que les esters résultant du type de 3g, peuvent être employés seuls à l'état énantiomériquement pur, soit sous forme de mélange racémique ou sous la forme de mélanges  
 25 diastéréoisomériques. Les intermédiaires peuvent dans certains cas ne pas être isolés ou formé *in situ* de façon fugace.

La réaction peut avoir lieu entre 0°C et 140°C, avec ou sans solvant organique, ces derniers pouvant être seuls ou en mélange.

alkyl-1-1-oxacycloalkane peut être effectuée soit par transfert d'acyle à l'alcool soit par la méthode aux carbodiimides.

La réaction d'estérification par transfert d'acyle à l'alcool est avantageusement conduite selon six modes particuliers :

- (a) réaction entre l'acide libre et l'alcool par catalyse acide,
- (b) estérification par transfert d'acyle via des anhydrides ou des halogénures,
- (c) estérification par transfert d'acyle à l'aide d'esters activés,
- 10 (d) estérification au triflate de scandium,
- (e) estérification à l'éthérate de trifluorure de bore,
- (f) estérification par la méthode aux thioesters.

L'estérification (a) par la réaction A<sub>Ac1</sub> a lieu par mise en contact de l'acide du type de 3k et de l'alcool du type de 2 en solution dans un co-solvant et en présence d'un catalyseur acide. Le déplacement de l'équilibre peut être favorisé par adjonction d'un agent déshydratant ou par un entraînement azéotropique ou par partage entre deux solvants non miscibles dont l'un présente une miscibilité à l'ester formé et l'autre à l'eau. Ces différentes méthodes peuvent être combinées.

Le catalyseur acide peut-être un acide protonique tel que par exemple l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide borique, de préférence l'acide paratoluène sulfonique ou un acide de Lewis supporté ou non sur un polymère tel que par exemple le chlorure d'aluminium, le chlorotriméthylsilane ou de préférence l'éthérate de trifluorure de bore. Avantageusement, il peut être également utilisé par exemple une résine échangeuse d'ions ou du bisulfate sur graphite.

30 L'agent de déshydratation peut être, par exemple, un déshydratant constitué d'un sel minéral pauvre en eau et inerte vis-à-vis de la réaction tel que le sulfate de magnésium, le sulfate de sodium, le chlorure de calcium ou, de préférence un tamis moléculaire

35 L'estérification (a) par la réaction A<sub>Ac2</sub> emploie les mêmes conditions réactionnelles que ci-dessus. Toutefois pour aboutir à la formation de l'ion acylium caractéristique de cette méthode, les catalyseurs acides ordinaires sont remplacés par exemple par de l'acide sulfurique anhydre ou des super-

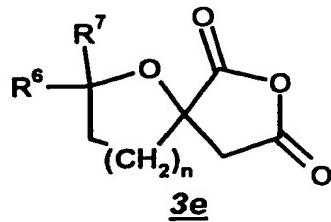
acides tels que par exemple l'acide fluorhydrique et ses dérivés ou le pentafluorure d'antimoine.

L'estérification (b) consiste à utiliser les mêmes conditions opératoires physiques que ci-dessus mais à l'aide de 3l, dans lequel A représente un halogène (halogénure d'acide), une autre molécule d'alkanoyl identique (anhydride) ou différente (anhydride mixte) telle que par exemple trifluoroacétyl, 2,4,6-trichlorobenzoyl, formyl, méthoxyformyl, sulphonates, phosphates, chlorophosphate.

10

Dans une variante de la méthode ci-dessus, et dans le cas particulier où  $R^5 = CH_2CO_2H$ , l'on peut employer un anhydride cyclique du type de 3e suivant:

15



20

Lequel peut être préparé très simplement par traitement du diacide correspondant par un anhydride acétique dans les conditions opératoires générales de préparation des anhydrides mixtes décrites ci-après.

25

La catalyse peut être acide, comme indiqué dans la méthode précédente, ou de préférence alcaline, par exemple une base tertiaire telle que la pyridine et/ou la diméthylaminopyridine (DMAP), la pyrrolidino-pyridine (PPY), la triéthylamine, ou une base plus forte telle qu'un hydrure, par exemple l'hydrure de calcium. Le solvant peut être de préférence un solvant aprotique, par exemple l'hexane, le toluène le dichlorométhane, le tétrahydrofurane et/ou la pyridine.

35 L'estérification (c) est une méthode voisine de l'estérification (b). Ces méthodes de préparation d'ester peuvent aussi être avantageusement utilisées et font appel par exemple à des intermédiaires 1-acyloxy-1,2,3-triazole ou formamidinium ou est silylés ou 2-acyloxypyridinium.

La méthode au carbonyle diimidazole, dans laquelle intervient un intermédiaire

N-acylimidazol, peut être également utilisée.

- La méthode aux carbodiimides utilise un agent de couplage déshydratant tel qu'une carbodiimide comme par exemple la dicyclohexylcarbodiimide (DCC),  
 5 la 1,3-diisoprpylcarbodiimide (DIC) ou la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide.

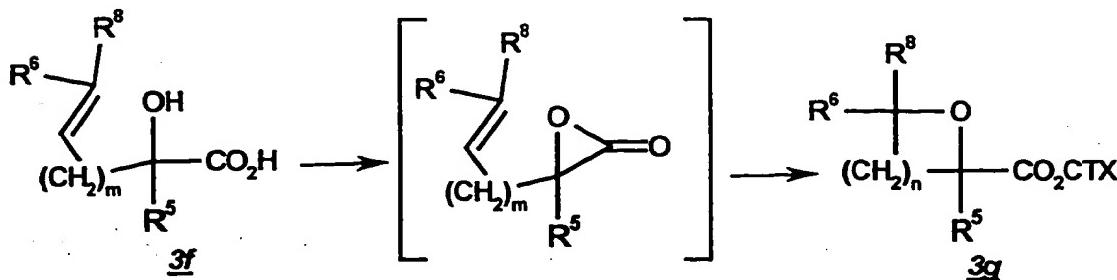
- La réaction peut être catalysée par une base tertiaire telle que par exemple la pyridine et/ou la diméthylaminopyridine (DMAP), la pyrrolidino-pyridine (PPY),  
 10 la triéthylamine, la 4-morpholinopyridine ou toute autre base substituée. L'on peut aussi employer par exemple le N-hydroxybenzotriazole (HOEt) ou la N-hydroxysuccinimide (HO-Su).

Les rapports molaires 3I / 2 peuvent être compris entre 1/1 et 4/1.

- 15 La réaction peut être conduite de préférence sous gaz inerte à pression voisine de la pression atmosphérique, de préférence à une température comprise entre 0°C et environ 110°C.

- 20 Les solvants employés de préférence sont des solvants organiques tels que par exemple le toluène et/ou le dichlorométhane et/ou le chloroforme, et/ou le tétrahydrofurane et/ou la pyridine, et/ou la diméthylformamide.

- 25 L'application des méthodes décrites ci-dessus, pour les acides azacycloalkanes carboxyliques substitués au couplage de leurs précurseurs synthétiques, les acides 1-hydroxy-1-méthoxycarbonylméthyl-alkène carboxyliques (linéaires), a permis, contre toute attente, de synthétiser les esters du type de 3g en une seule étape à partir des  $\alpha$ -hydroxyacides tertiaires éthyléniques du type de 3f au lieu de la séquence 3f -> 3k -> 3l -> 3g.



En effet, l' $\alpha$ -hydroxyacide tertiaire éthylénique 3g, traité dans des conditions similaires à celles ci-dessus, a donné directement l'ester cyclique de céphalotaxines du type de 3g sans isolement d'un intermédiaire. Dans le cas 5 de la méthode faisant intervenir un anhydride mixte 3l (A = Acyl, voir schéma du 1.), il a été présumé la formation *in situ* de l' $\alpha$ -lactone correspondante en raison de la présence d'une bande infra-rouge à 1840 cm<sup>-1</sup>.

Ces éléments ont été vérifiés par la formation et l'isolement de 3l, en mettant 10 3f seul dans les conditions d'activation décrites ci-dessus, c'est-à-dire pour former l'anhydride mixte, par exemple en présence de chlorure de 2,4,6-trimétoxybenzoyle ou bien par exemple dans la méthode dite à la DCC citée plus haut.

15 Les cycloéthers carboxyliques substitués du type de 3k, des  $\alpha$ -hydroxyacides tertiaires éthyléniques substitués du type de 3f, leurs intermédiaires activés, et les anhydrides cycliques du type de 3p, peuvent être couplés aux céphalotaxines, soit en série racémique, soit plus avantageusement, en séries optiquement actives.

20 Dans le cas du couplage entre l'un des types d'acides ci-dessus, sous forme de mélanges racémiques avec un seul énantiomère d'une céphalotaxine, il a été constaté une relative stéréosélectivité due à la chiralité et à l'encombrement stérique majeur du site réactionnel, en ce sens que le rapport 25 entre chacun des deux diastéréoisomères est généralement différent de 1.

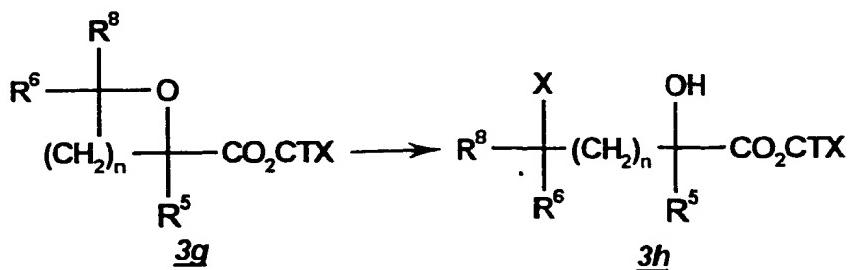
La séparation des deux diastéréoisomères formés du type de 3g, 3h ou 3i peut 30 être effectuée par chromatographie préparative soit en phase dite normale, par exemple sur gel de silice natif comme phase stationnaire et un mélange de solvants organiques comme phase mobile, soit de préférence en phase inverse, par exemple une silice inerte greffée avec des groupements apolaires tels que par exemple des chaînes organosilylées, cyanoalkyles, phénylalkyle de préférence octadécyllalkylesilanes et un mélange de solvants aqueux comme phase mobile.

35 Dans le cas d'un couplage énantiospécifique, il n'est observé aucune trace d'épimérisation sur chacune des parties d'origine, l'unique diastéréoisomère

obtenu peut être cristallisé. Lorsque ce dernier n'est pas cristallin, il est chromatographié par flash chromatographie afin de retirer les résidus de réactif, puis précipité par addition dans un non-solvant, en vue d'être isolé à l'état de poudre amorphe.

5

L'ouverture des cycloéthers carboxylate de céphalotaxine du type de 3g est présenté sur le schéma suivant.



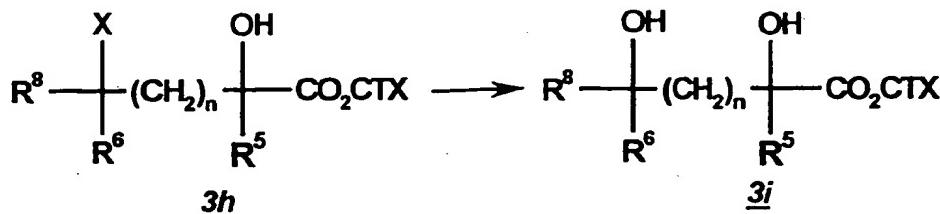
10

- Les éthers cycliques du type de 3g peuvent dans certains exemples présenter la particularité de posséder simultanément un éther méthylique d'érol, par exemple en position 2 des céphalotaxines. Malgré l'inertie habituelle des éthers cycliques vrais (c'est-à-dire non hémiacétaliques), la mise en contact d'une solution de 3g dans un solvant organique anhydre tel que ...dans des conditions ménagées, c'est-à-dire en présence par exemple d'un acide halohydrique dilué et à basse température ou bien en présence d'un halotrialkyl silane ou bien encore d'un trihalogénure de bore, par exemple le tribromure de bore à basse température dans un solvant organique de préférence chloré tel que par exemple le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme, a permis son ouverture sélective pour donner un haloalcool du type de 3h ( $X = \text{halogène}$ ) avec un rendement quantitatif sans formation notable du produit d'O-déméthylation, même dans les cas des céphalotaxines porteuses d'éther(s) d'érol ou d'autres fonctions sensibles aux agents de coupure des éthers. De toute façon, en cas de déméthylation accidentelle, l'érol peut être facilement méthylé à nouveau sélectivement comme décrit dans la littérature (par exemple par mise en solution dans le méthanol en présence d'acide paratoluènesulfonique).
- 30 Les haloalcools du type de 3h ( $X = \text{halogène}$ ) présentent un grand intérêt en tant que substrats devant conduire à des analogues hétéroatomiques, en

raison de la très bonne réactivité à la substitution de l'halogène dont ils sont porteurs (voir un exemple ci-après en 4°).

Une autre variante consiste à mettre en contact le produit avec un acide aqueux éventuellement au sein d'un co-solvant miscible ou non. L'acide peut être par exemple protonique, dans ce cas il s'agit d'un acide organique ou minéral, de préférence les acides chlorhydriques, tétrafluoroboriques ou formiques. Dans ce cas les diols du type de *3i* ( $Z = OH$ ) peuvent être directement isolés sans passer par le stade haloalcool décrit ci-dessus.

10 Les haloalcools du type de *3h* (X = halogène) sont hydrolysés selon le schéma suivant



15 Les haloalcools du type de *3h* se prêtent bien à l'hydrolyse ménagée par la  
mise en contact avec une base minérale aqueuse telle que par exemple la  
soude diluée, le carbonate de sodium ou de préférence le carbonate de  
barium, à une température comprise entre 0°C et 30°C sous agitation, pour  
20 donner des diols du type de *3i* ( $Z = OH$ ).

Une variante consiste à réaliser l'hydrolyse *in situ* des haloalcools du type de **3h** en fin de réaction, en ajoutant au milieu réactionnel à froid et sous violente agitation les constituants ci-dessus (base aqueuse).

25 Ne pas oublier de protéger la purification CLHP du HHT.  
Le procédé suivant l'invention est particulièrement bien adapté pour la préparation des azaharringtonines, analogues azotés des harringtonines.

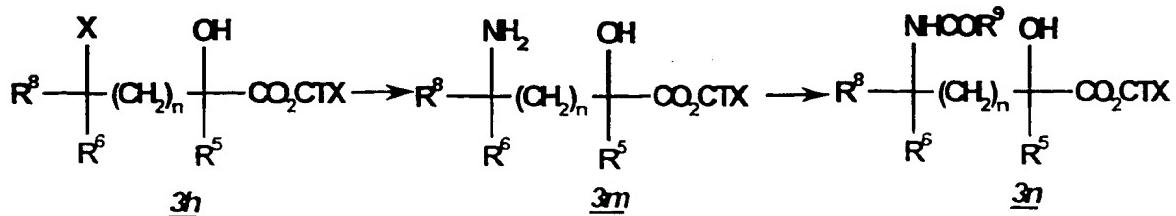
30 Pour démontrer par l'exemple la souplesse d'utilisation des haloalcools du type de 3h ( $X = \text{halogène}$ ) en tant que substrats, ces derniers ont été, par exemple, soumis à l'azidolyse par traitement à l'aide par exemple d'un azoture alcalin

dans un solvant tel que par exemple l'éthanol, le méthanol, le diméthylformamide, lesquels, par hydrogénolyse en solution dans un solvant organique tel que par exemple un alkanol, un ester de classe inférieure, conduisent à l'aminoalcool correspondant répondant à la formule 3m.

5

L'amine peut-être ensuite soumise à l'amidification dans les conditions de Schotten Baumann, c'est-à-dire en milieux aqueux en présence d'une base minérale comme catalyseur, pour donner un amidoalcool du type de 3n. (Z = NHCOR ou NHCOAr), R et Ar étant comme défini plus haut plus précisément 10 des groupements alkyles ou aryles respectivement, substitués ou non.

Alternativement les éthers cycliques du type de 3g peuvent se prêter à la réaction de Ritter en présence d'un nitrile (lequel peut servir de solvant) à basse température entre -100°C et +30°C en présence d'un acide tel que 15 l'acide sulfurique, l'acide perchlorique de préférence l'acide tétrafluoroborique, pour donner l'azaharringtonine correspondante 3m. (Z = NH<sub>2</sub>).



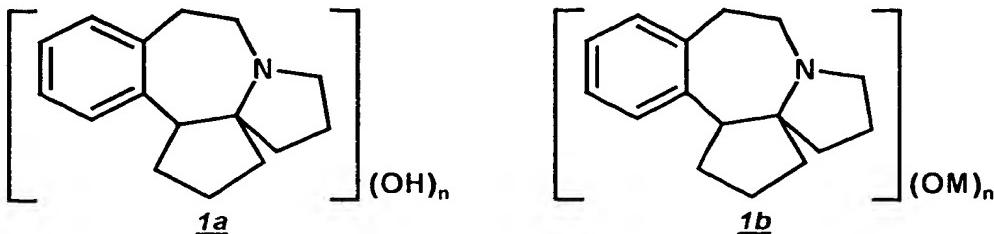
20 L'extraction des céphalotaxines du type 2 est conduite selon le mode opératoire indiqué ci-dessous.

Les céphalotaxines du type de 2, peuvent être préparées selon les méthodes décrites dans la littérature, soit par synthèse, soit par extraction. Dans ce 25 dernier cas aucune méthode ne faisant appel à une mise en contact directe de la matière première végétale avec un acide aqueux, il a été trouvé avantageux de la décrire dans la présente invention. La matière première végétale fraîche ou sèche est mise en contact pendant 24 h avec un mélange hydroorganique acidifié à l'aide d'un acide minéral dilué ou d'un acide organique faible, de 30 façon à amener le pH entre 1 et 4, de préférence 3. L'acide minéral peut être par exemple de l'acide sulfurique ou chlorhydrique et l'acide organique de l'acide citrique, lactique ou tartrique, par exemple le solvant organique peut

- être par exemple un alkanol inférieur, une cétone, le tétrahydrofurane ou tout autre solvant miscible à l'eau utilisé en extraction par l'homme de l'art. La teneur en eau est comprise entre 20 et 80 %, de préférence 50 %. La solution obtenue peut être directement chromatographiée ou alcalinisée en vue d'être contre-extrai<sup>5</sup>te, puisque contrairement aux méthodes décrites dans la littérature, elle ne contient pas de chlorophylle et/ou de graisse végétale. La contre-extraction à l'aide d'un solvant organique non miscible à l'eau tel que qu'un ester inférieur ou de préférence un hydrocarbure halogéné inférieur ou plus particulièrement le dichlorométhane, donne un mélange d'alcaloïdes totaux isolés sous forme d'une poudre blanche. Il existe plusieurs méthodes de purification des alcaloïdes des *Cephalotaxus*, mais aucune notamment en phase inverse n'est spécifiquement orientée vers la purification des céphalotaxines.
- 10 Le présent procédé de purification de la céphalotaxine, qui fait partie intégrante du nouveau procédé d'hémisynthèse des harringtonines, fait donc appel à la chromatographie en phase inverse laquelle n'a jamais été utilisée à cette fin.
- 15 Cette chromatographie en phase inverse, met en jeu comme phase stationnaire par exemple, une silice inerte greffée avec des groupements apolaires tels que par exemple des chaînes organosilylées, cyanoalkyles, phénylalkyles de préférence octadécylalkylesilanes telles que celles rencontrées dans le commerce et un mélange de solvants aqueux comme phase mobile, de préférence l'eau elle-même (sans solvant organique) le pH est ajusté soit entre 20 2 et 4 avec un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou phosphorique ou sulfurique. Il est également avantageux d'ajouter un additif tel que par exemple l'ammoniaque ou la triéthylamine. Selon ce procédé qui est très avantageux économiquement puisqu'il permet d'éviter l'usage de solvants organiques et permet la réutilisation de la phase stationnaire pratiquement pour des 25 centaines d'opérations, la céphalotaxine est obtenue avec un rendement de récupération quantitatif et avec une pureté supérieure à 95%.
- 30 35 La méthode ci-dessus permet d'obtenir aussi bien des céphalotaxines lévogyres naturellement présentes dans la matière végétale mais également racémiques présentes aussi à l'état naturel.

Les alcoolates métalliques, répondant à la formule générale 1b, (n = 1 à 12) dans laquelle M est un métal, plus particulièrement un métal alcalin tel que le

sodium, le potassium, le lithium ou un métal de transition, par exemple le zirconium, le titane, le zinc, peuvent être obtenus par métallation de l'un ou de plusieurs des hydroxyles des mono ou polyhydroxycéphalotaxanes répondant à la formule générale 1a ( $n = 1$  à 12).



- 5 Cette formation d'alcoolate présente un grand intérêt en vue d'acyler plus facilement sous cette forme les hydroxyles encombrés des céphalotaxanes et tout particulièrement pour coupler ce dernier avec les précurseurs acylants des chaînes latérales devant conduire aux harringtonines faisant l'objet de la présente invention.
- 10 Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour métaller le ou les hydroxyles d'un céphalotaxane. Par exemple, on peut employer un hydrure métallique, un alkyle métal, un amidure ou plus généralement tout agent capable d'échanger ou de céder un atome métallique.
- 15 La simple mise en contact d'un céphalotaxane hydroxylé en solution organique, de préférence sous gaz inerte, avec un hydrure métallique tel que par exemple l'hydrure de potassium, l'hydrure de lithium, plus particulièrement l'hydrure de sodium, conduit à un l'alcoxyde métallique de céphalotaxane, lequel peut, par 20 exemple servir de substrat *in situ* en vue de fixer par exemple un groupement alkyl, acyl, alkylsilyl convenablement substitué. Le solvant organique peut être un solvant aprotique convenable tel qu'un éther, plus particulièrement, le tétrahydrofurane, un hydrocarbure aromatique liquide, de préférence le toluène ou plus généralement tout solvant organique liquide dans les 25 conditions de température et de pression utilisées qui ne présentent pas de réactivité notable vis-à-vis du réactif. La température du milieu réactionnel peut être comprise entre -90°C et + 30°C.

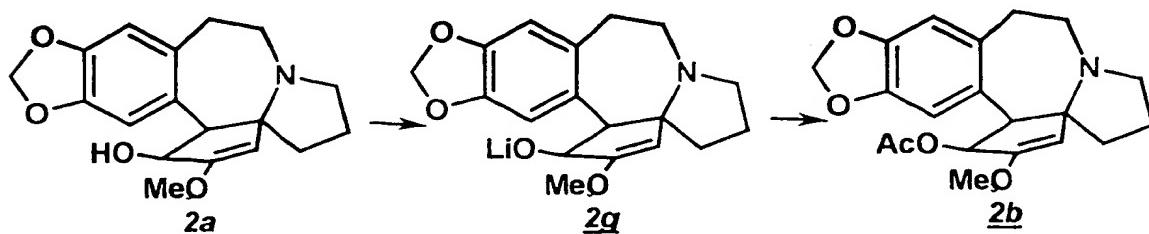
- La simple mise en contact d'un céphalotaxane hydroxylé en solution organique, 30 de préférence sous gaz inerte, avec un hydrocarbure métallé tel que par exemple un hydrocarbure lithié, de préférence le butyllithium conduit aux mêmes alcoxydes métalliqu s que ci-dessus. Les mêmes solvants que ci-

dessus peuvent être employés, sauf que la réactivité des hydrocarbures métallés étant généralement supérieure à celle des hydrures métalliques, la température est comprise entre -100°C et -20°C de préférence, entre -60°C et -80°C.

5

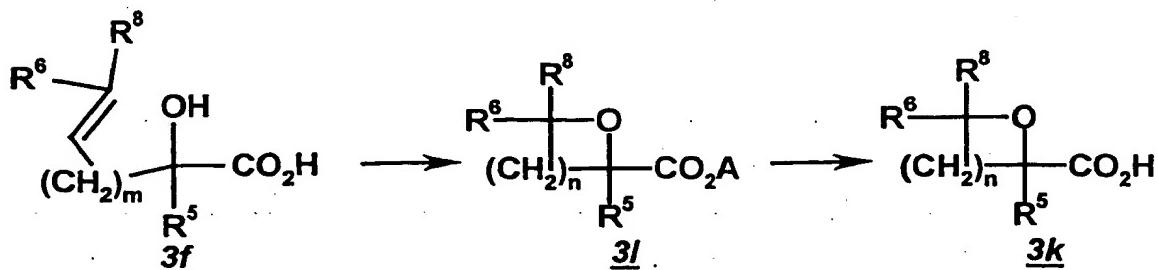
La simple mise en contact d'un céphalotaxane hydroxylé en solution organique, de préférence sous gaz inerte, avec un amidure de préférence alcalin par exemple un dialkylamidure alcalin tel que le dicyclohexyl amidure de lithium ou le diisopropyl amidure de lithium ou bis-trialkylsilylamidure alcalin (lithium, 10 potassium, sodium) conduit aux mêmes alcoxydes métalliques que ci-dessus. Les mêmes solvants que ci-dessus peuvent être employés.

A titre d'exemple et sans rien retirer à la généralité de la présente invention, la céphalotaxine 2a en solution agitée dans le tétrahydrofurane à -70°C, traitée 15 par un équivalent de butyllithium ou bis-triméthylsilylamidure lithium conduit en quelques heures à l'alcoolate lithien 2g, lequel piégé *in situ* par de l'anhydride acétique donne la 3-O-acétylcéphalotaxine 2b.

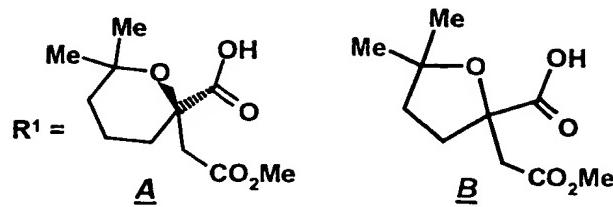
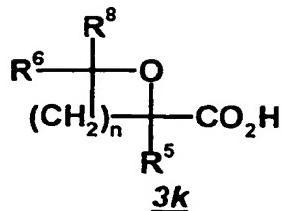


20 La préparation des cycloéthers carboxyliques racémiques substitués du type de 3k est détaillée ci-après.

Selon une première variante, la préparation de ces cycloéthers carboxyliques peut être effectuée par cyclisation des  $\alpha$ -hydroxyacides tertiaires éthyléniques 25 substitués du type de 3f suivant le schéma suivant :



mise en solution dans un solvant organique en présence d'un acide.



5 Selon une deuxième variante, la préparation de ces cycloéthers carboxyliques peut être effectuée par cyclisation concomitante à la formation de l'entité acylante

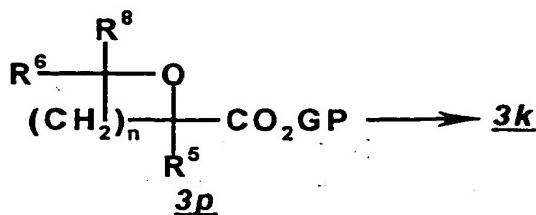
10 Comme cité plus haut, les acides présentant leur alcool tertiaire libre tel que 3f se cyclisent spontanément par l'action d'un agent déshydratant nécessaire à certaine technique d'acylation d'un alcool de céphalotaxines cité plus haut et vient alors estérifier cette dernière pour donner 3g.

15 En l'absence d'un substrat alcoolique pour le recevoir, l'alcool tertiaire éthylénique du type de 3f conduit, dans des conditions opératoires anhydres, à l'isolement de l'intermédiaire acylant 3l, cité précédemment ou par hydrolyse à l'isolement des acides du type de 3k.

20 Dans ce cas, le mode opératoire utilisé est strictement celui décrit pour le couplage faisant appel à la formation d'une entité acylante *in situ* mais en l'absence d'un substrat du type des céphalotaxines.

Selon une troisième variante, la préparation de ces cycloéthers carboxyliques peut être effectuée par déprotection du carboxyle tertiaire du précurseur convenablement substitué 3p.

25

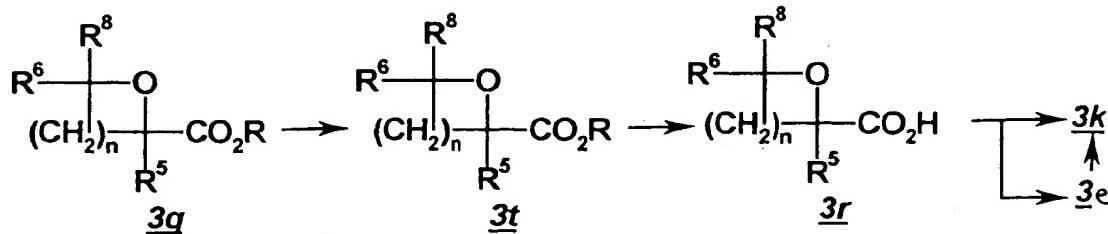


Les cycloéthers carboxyliques substitués du type de 3k, peuvent encore être préparés par déprotection du carboxyle tertiaire du précurseur direct convenablement substitué 3p.

- 5 Selon une quatrième variante, la préparation de ces cycloéthers carboxyliques peut être effectuée par saponification des diesters correspondant 3g (cas de  $R^5 = CH^2CO^2R'$ ).

- 10 Dans le cas particulier des diesters du type de 3g ( $R^5 = CH^2CO^2R'$ ), 3k est obtenu par saponification drastique de ces derniers suivie de la méthylation sélective douce du diacide intermédiaire 3r ( $R^5 = CH^2CO^2H$ )

- 15 Accessoirement ce procédé, réalisé à température ambiante et par une surveillance rigoureuse de la cinétique réactionnelle, conduit à saponifier sélectivement l'ester primaire ci-dessus; il permet donc d'accéder aux dérivés du type de 3t ( $R^5 = CH^2CO^2H$ ), lesquels peuvent être couplés aux céphalotaxines à l'aide des méthodes décrites ci-dessus en vue de vérifier l'absence de transesterification durant le couplage des acides tertiaires faisant l'objet de la présente invention.



20

Selon une cinquième variante, la préparation de ces cycloéthers carboxyliques peut être effectuée par méthanolyse régiosélective de l'anhydride cyclique correspondant.

25

Comme cité plus haut, le diacide 3r conduit par autodéshydratation à l'anhydride cyclique 3e, lequel est un bon agent acylant des alcools, si bien que par méthanolyse l'on obtient également préférentiellement 3k, ce qui en constitue une méthode préparation supplémentaire.

30

La préparation des  $\alpha$ -hydroxyacides tertiaires éthyléniques substitués du type de 3f est détaillée ci-après.

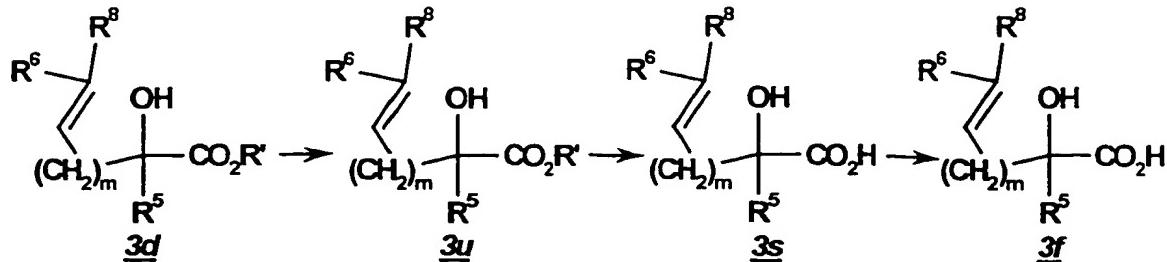
5

- 10 Les  $\alpha$ -hydroxydiacides tertiaires éthyléniques substitués précurseurs des monoacides du type de 3f peuvent, comme leurs analogues cycliques du type de 3k, ci-dessus être obtenus:

- 15 -soit, par déprotection sélective de leurs précurseurs du type de 3d dans lequel R' est un groupement protecteur des acides et R un méthyle.

- 20 -soit, par exemple, dans le cas des diacides du type de 3s ( $R^5 = CH^2CO^2H$ ), par méthylation sélective du carboxyle primaire en particulier, par la mise en contact prolongée en solution méthanolique à température ambiante ou à l'aide du complexe trifluorure de bore-méthanol.

- 25 Les diacides du type de 3s ( $R^5 = CH^2CO^2H$ ) peuvent être obtenus par saponification des diesters correspondants du type de 3d ( $R^5 = CH^2CO^2Me$ ) par mise en contact de ces derniers avec un excès de base en milieu aqueux ou hydroalcoolique.



- 30 L'alcool peut être un alcool inférieur tel que le méthanol, l'éthanol, de préférence l'isopropanol et la base, par exemple, une base alcaline ou alcalino-terreuse ou un hydroxyde de terres rares ou l'ammoniaque. Lorsque la réaction a lieu à une température comprise entre 0°C et 30°C pendant 15 minutes à 1 heure, la saponification régiosélective de l'ester primaire peut être obtenue sans difficulté conduisant. Par élévation de la température au point d'ébullition

du mélange de solvants et/ou par allongement du temps de réaction, le diacide est obtenu avec de bon rendement et sans formation de produits secondaires. Les diacides du type de 3s ( $R^5 = CH^2CO^2H$ ) de par leurs propriétés cristallogènes peuvent généralement être alors obtenus sous forme 5 énantiomériquement purs par cristallisations successives des mélanges énantiomériquement enrichis jusqu'à l'obtention d'un pouvoir rotatoire constant.

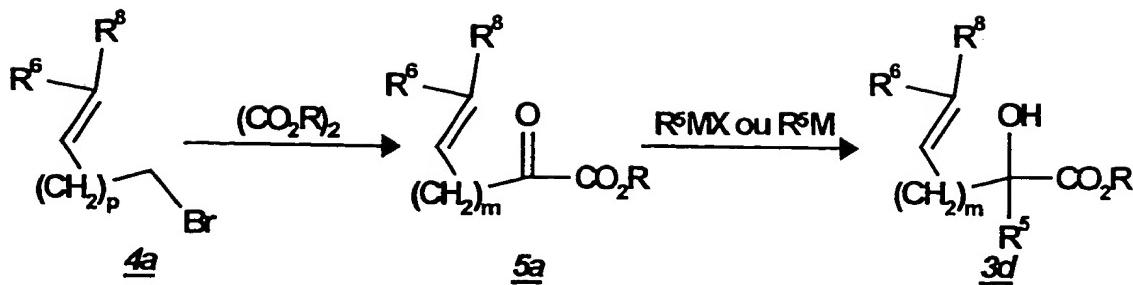
Les diacides ci-dessus obtenus peuvent être ensuite transformés en  $\alpha$ -hydroxyacides tertiaires éthyléniques substitués du type de 3f ( $R^5 = CH^2CO^2Me$ ) par monoestérfication sélective de leur carboxyle primaire, à l'aide 10 de méthanol en présence d'un acide protonique ou de Lewis ou bien à l'aide du complexe éthérate de trifluorure de bore-méthanol ou bien du diazométhane.

15 Accessoirement et comme pour les analogues cycliques du type de 3t ( $R^5 = CH^2CO^2H$ ), ci-dessus, ce procédé, réalisé à température ambiante et par une surveillance rigoureuse de la cinétique réactionnelle, conduit à saponifier sélectivement l'ester primaire ci-dessus; il permet donc d'accéder aux dérivés 20 du type de 3u ( $R^5 = CH^2CO^2H$ ), lesquels peuvent être couplés aux céphalotaxines à l'aide des méthodes décrites ci-dessus en vue de vérifier l'absence de transesterification durant le couplage des acides tertiaires faisant l'objet de la présente invention.

25 La préparation des  $\alpha$ -hydroxyesters tertiaires éthyléniques substitués du type de 3d peut être effectuée selon le schéma expliqué ci-dessous.

Les esters éthylénique du type de 3d, peuvent être préparés selon les nombreuses méthodes décrites dans la littérature pour des cas similaires telles que par exemple par,  $\alpha$ -hydroxyalkylation du 1-alkyl- ou 1-alkényl-1-cétoester 30 du type de 5a correspondant.

A titre d'exemple et sans rien retirer à la généralité de la présente invention, l' $\alpha$ -hydroxyalkylation du 1-alkényl-1-cétoester du type de 5a par l'énolate lithien 35 du méthoxycarbonylméthyle ( $R^6M = MeOCOCH_2Li$ ) ou de l'organozincique correspondant (réaction de Réformasky, où  $R^6MX = M OCOCH_2ZnBr$ ) conduit au diester 3d ( $R^5 = CH^2CO^2Me$ ).



Les mêmes réactions appliquées à un ester chiral ( $R = R^*$ ) conduisent à un mélange de diastéréoisomère séparable qui après déprotection de la fonction acide tertiaire conduise chacun au diastéréoisomère de la paire.

5 D'autre part la réaction d' $\alpha$ -hydroxyalkylation du 1-alkyl- ou 1-alkényl-1-cétoester du type de 5a, conduite en présence d'un inducteur chiral telle que la spartéine ou la quinine peut donner un enrichissement énantiomérique significatif, lequel peut encore être accentué par cristallisation fractionnée.

10 Les cétoesters du type de 5a sont eux mêmes classiquement obtenus par C-hémi-acylation du carbanion des halogénures d'alkyle ou d'alkényle du type de 4a correspondants par un oxalate de dialkyle.

15 L'un des intérêts sur l'art antérieur du procédé de synthèse faisant l'objet de la présente invention réside dans la possibilité de coupler aux céphalotaxines une chaîne entièrement préformée. Aussi, la préparation des acides anhydroharringtoniques ci-dessus à l'état énantiomériquement pur 3k revêt un intérêt considérable, car la création post-couplage du centre de chiralité en position 2' des harringtonines à l'occasion de la fixation de la chaîne secondaire telle que décrite dans l'art antérieur conduit à un mélange épimérique d'une part très difficile à séparer et d'autre part à une perte d'environ 50% des très précieuses céphalotaxines (non recyclables dans un processus de fabrication de substance médicamenteuse mettant en pratique les Bonnes Pratiques de Fabrication).

25

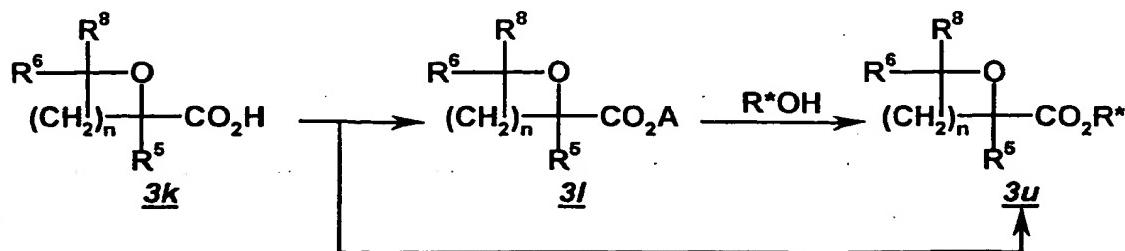
Plusieurs méthodes ont été employées pour parvenir à ce but. Elles peuvent toutes s'appliquer aussi bien aux monoacides cycliques du type de 3k ou leurs précurseurs diacides du type de 3r qu'à leurs précurseurs urs linéaires éthyléniques du type de 3f, les méthodes de chromatographie chirale pouvant en plus s'appliquer aux précurseurs ne présentant pas de fonction capable

d'engager une liaison chimique réversible avec une entité chirale (en l'occurrence des fonctions acides libres).

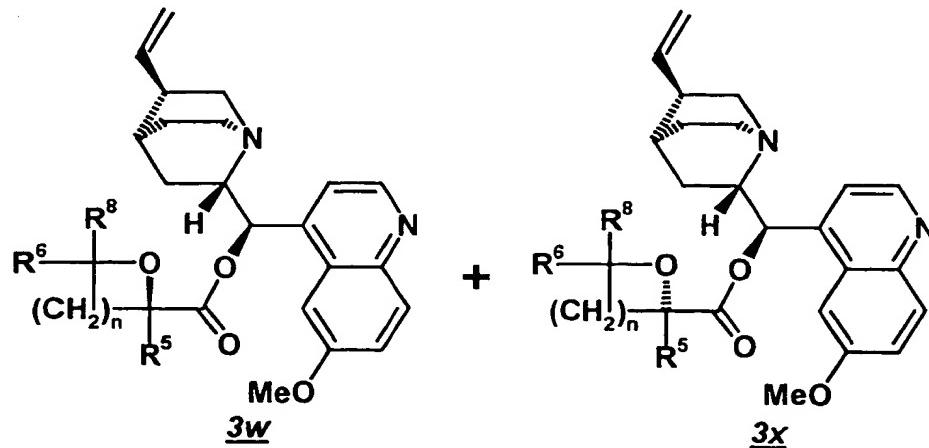
5 Selon une première étape du procédé de préparation énatiospécifique de ces acides, on procède à la formation d'un mélange épimérique par combinaison avec un alcool ou une amine chirale.

10 Les réactions d'estérification d'une fonction alcool secondaire encombrée d'un céphalotaxine par les acides oxacycloalcanes carboxyliques du types de 3k ci-dessus, (y compris formés *in situ* à partir des  $\alpha$ -hydroxyacides tertiaires éthyléniques du type de 3f), peuvent être également appliqués à l'estérification d'un autre alcool chirale en vue de transformer un mélange racémique ou présentant un enrichissement énantiomérique partiel d'acides du type de 3k en 15 mélanges diastéréoisomériques sur lequel deviennent applicables toutes les méthodes de séparation non chirales. Les méthodes ci-dessus sont également applicables sans modification à l'amidification d'amines primaires ou secondaires chirales.

20 Ainsi, lorsque l'on fait réagir les acides oxacycloalcanes carboxyliques du types de 3k ou leurs précurseurs linéaires éthyléniques avec un alcool chirale, désigné par  $R^*OH$  ou un amide  $R''R^*NH$  ( $R''$  pouvant être remplacé par un hydrogène), l'on obtient deux espèces chimiques dont les propriétés physicochimiques sont distinctes (par exemple RMN, point de fusion, solubilité, propriétés chromatographiques, attaque enzymatique ou microbiologique etc). 25 L'alcool ou l'amide doivent être de préférence encombrés et porter leur centre de chiralité au niveau de leur site de liaison avec le carboxyl tertiaire de l'acide du type de 3k. L'alcool peut être par exemple le menthol, le bornéol, le valinol, de préférence la quinine. L'amine peut être par exemple l'éphédrine; plus généralement, tout alcool ou amide chirale commercial peut être utilisé.



(-)quinine, qui comme les céphalotaxines est un alcaloïde présentant une fonction alcool secondaire stériquement encombré, réagit sur le mélange racémique des acides oxacycloalcanes carboxyliques du types de 3k, pour donner le mélange des deux épimères 3w ( $R^5 = CH^2CO^2Me$ ) et 3x ( $R^5 = CH^2CO^2Me$ ) correspondant:



Les mélanges binaire d'épimères obtenus par la combinaison avec un composé chiral peuvent être séparé par exemple par cristallisation fractionnée, par distillation, par partage liquide-liquide à contre-courant et, étant donné la haute valeur ajouté de ces intermédiaires, par toutes les techniques de chromatographie préparative courantes, par exemple la chromatographie en phase normale, la chromatographie d'exclusion, de préférence en phase greffée inverse ou normale. Ces méthodes méthodes étant synergiques, elles peuvent être avantageusement combinées en vue d'améliorer la pureté diastéréoisomérique.

A titre d'exemple et sans rien retirer à la généralité de la présente invention, le mélange des deux épimères 3w ( $n=3$ ;  $R^6 = R^8 = Me$ ;  $R^5 = CH^2CO^2Me$ ) et 3x ( $n=3$ ;  $R^6 = R^8 = Me$ ;  $R^5 = CH^2CO^2Me$ ), cité dans l'exemple ci-dessus peut s'en difficulté être séparé et avec un rendement quantitatif à l'aide d'une phase greffée de type octadécylsilane et une phase mobile méthanol-eau.

La régénération des acides oxacycloalcanes carboxyliques du types de 3k à l'état énantiomériquement pur, peut être effectuée par hydrolyse totale suivit de reméthylation sélectiv du carboxyle primaire du diastéréoisomère convenablement choisi (voir ci-dessus la séquence 3q -> 3k) ou dans le cas où il s'agit d'une liaison ster avec un oxygène en position benzylique (voir

exemple de la quinine ci-dessus) par simple hydrogénolyse. Dans ce dernier type de cas, l'inconvénient de l'hydrogénolyse est largement compensé par l'économie d'une étape sur un produit couteux.

5 A titre d'exemple et sans rien retirer à la généralité de la présente invention, le (2'R)-anhydroharringtonate de (-)-quinine 3w ( $n=3$ ;  $R^6 = R^8 = Me$ ;  $R^5 = CH^2CO^2Me$ ) a donné un acide (2R)-anhydroharringtonique du type de 3k et de la dihydrodésoxyquinine qui ne peut donc être recyclée, mais ceci est un inconvénient mineur vu le faible coût de cet alcaloïde.

10 L'énantiomère de 2R peut être également régénéré pour conduire par estérification puis déprotection aux harringtonines utiles en chimiothérapie. L'énantiomère de configuration non naturelle (2S) peut, après avoir subir les mêmes transformations que son énantiomère 2R, par exemple, être exploité à 15 des fins d'étude de relation structure-activité.

Selon une première étape du procédé de préparation énatiospécifique de ces acides, on procède au dédoublement des racémiques par formation de sels avec une entité basique chirale

20 Les mélanges racémiques d'acides oxacycloalcanes carboxyliques du types de 3k, (y compris formés *in situ* à partir des  $\alpha$ -hydroxyacides tertiaires éthyléniques du type de 3f), peuvent former un sel avec une amine chirale par simple mise en présence en solution dans un solvant organique. Quoique la plupart des méthodes décrites ci-dessus pour séparer les esters et amides formés avec 3k soient applicables (par exemple la chromatographie), les sels formés étant généralement hautement cristallogènes, c'est la cristallisation fractionnée qui est de préférence mise en oeuvre pour résoudre les acides du types de 3k. Les solvants utilisés seuls ou en mélange peuvent être de 25 préférence des solvants organiques polaires combinés ou non à l'eau tels que par exemple des cétones, alcools, esters inférieures, seuls ou en mélanges. La réaction de formation du sel a lieu de préférence à température comprise entre 30 0 et 100°C . La recristallisation peut être réalisée en redissolvant le sel dans un mélange dont le pouvoir solvant peut être réglé avec précision grâce à 35 l'emploi des combinaisons de solvants ci-dessus et en variant la température si on les techniques classiques pratiquées par l'homme de l'art. Lorsque l'enrichissement diastéréoisomérique est jugé suffisant, le sel est décomposé

en présence, par exemple d'un acide aqueux dilué tel que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique. L'extraction de l'énanthiomère de l'acide régénéré peut être extrait par un solvant organique non miscible à l'eau tel que par exemple un ester inférieure de préf

5

A titre d'exemple et sans rien retirer à la généralité de la présente invention, le mélange racémique d'acides (2RS)-anhydroharringtonique du type de 3k et peut être résolu, par exemple, par mise en contact avec la (-)-éphédrine, suivit de recristallisation fractionnée dans un mélange acétate d'éthyle-méthanol.

10

L'acide 2R-anhydroharringtonique du type de 3k a ensuite été régénéré en mettant le sel purifié en contact avec de l'acide chlorhydrique 2N et en extrayant en continu la phase aqueuse acide à l'acétate d'éthyle.

15

Les acides oxacycloalcanes carboxyliques du types de 3k décrits ci-dessus peuvent être soumis à la chromatographie chirale préparative

Les produits finaux sont purifiés par HPLC en vue des produits finaux en vue d'un usage pharmaceutique

20

Malgré les performances des méthodes modernes de synthèse, d'hémisynthèse et d'isolement de substance naturelle, il est désormais établis dans la réglementation émise par les autorités sanitaires des pays industrialisés que des niveaux d'impureté supérieurs à un pour mille (0,1 % m/m) au sein d'une substance médicamenteuse peuvent être damageables pour le patient.

25  
30

Il est d'ailleurs réclamé systématiquement une identification suivit d'études de toxicologie sur toute substance toxicologiquement inconnue dépassant ce seuil, en vue de l'obtention de dossiers pharmaceutiques d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

35

La pureté diastéréoisomérique (avec, comme cas particulier, la pureté énanthiomérique) peut d'ailleurs conduire à des abérations thérapeutiques, par exemple il est bien connu que la quinine (voir formule ci-dessus) est un antipaludéen, tandis que l'un de ses diastéréoisomères est un antifibrillant cardiaque.

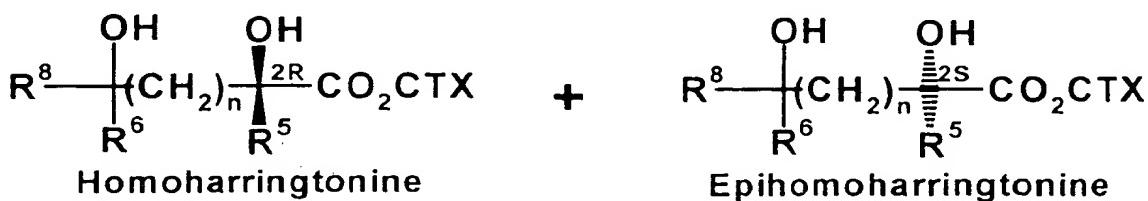
Dans le domaine thérapeutiques des substances faisant l'objet de la présente invention, il est fréquent de rencontrer des multiplications par 10 à 100 de l'activité principale ou d'un effet secondaire par des modifications mineures (ici involontaire) des structures moléculaires.

5

Parmi les méthodes permettant d'atteindre ce niveau de pureté la chromatographie industrielle à haute résolution a une place de choix, son coût élevé étant un argument de peu de poids devant la très haute valeur ajoutées des principes actifs sophistiqués, la robustesse qu'elle donne aux procédés et 10 la sécurité qu'elle offre aux utilisateurs.

A titre d'exemple, et sans rien retirer à la généralité de la présente invention, l'**homoharringtonine** ( $n=3$ ;  $R^6 = R^8 = Me$ ;  $R^5 = CH^2CO^2Me$ , CTX = **céphalotaxine**) peut être débarrassée de son épimère en même temps que ses autres impuretés apparentées par chromatographie en phase inverse préparative en utilisant comme phase stationnaire une phase inverse greffée de type octadécylsilane et comme phase mobile un mélange méthanol-eau convenablement ajusté.

20 Ce procédé permet d'obtenir un produit dont la somme des impuretés apparentées est inférieure à 0,5 % et où aucune d'entre elle prise individuellement ne dépasse 0,1 %.



La présente invention concerne un procédé de préparation d'un céphalotaxane porteur de chaîne latérale et/ou de son sel répondant à la formule ci-après:



5

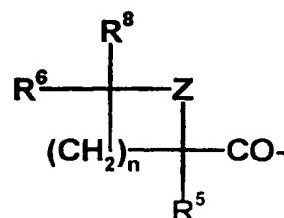
dans laquelle

$\Omega$  («oméga») est le radical représentant la partie terminale de la chaîne et -CO- celui représentant le carbonyle de la fonction ester liée au céphalotaxane,

10

le radical  $\Omega\text{-CO-}$  répondant,

- soit à la formule de l'hétérocycloalkane substitué ci-après:



15

où n est compris entre 1 et 8,

Z est un hétéroatome d'oxygène, d'azote ou de soufre,

$R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  sont indépendamment l'un de l'autre

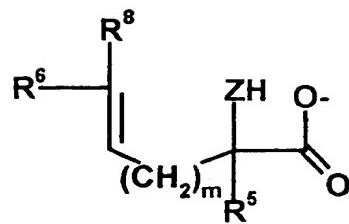
un hydrogène,

un radical hydrocarboné, saturé, insaturé ou aromatique, linéaire ou ramifié et/ou cyclique, notamment un alkyle, un alkényle, un alkynyle, un cycloalkyle, un cycloalkényle, un aryle, un hétérocycloalkyle, ledit radical hydrocarboné étant porteur ou non d'hétéroatome(s)

un éther oxygéné porteur de l'un des radicaux précédents

20

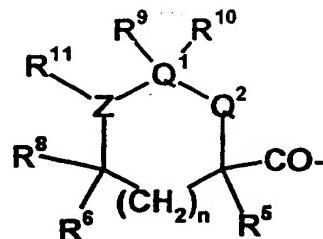
- soit à la formule de l'alcène linéaire ci-après:



dans laquelle  $m$  est compris entre 1 et 8,  $Z$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  et  $\text{R}^8$  sont définis comme ci-dessus,

5

- soit à la formule ci-après:



dans laquelle  $n$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  et  $\text{R}^8$  étant définis comme ci-dessus,  
 $Z$  et  $\text{Q}^2$  sont indépendamment l'un de l'autre des hétéroatomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,

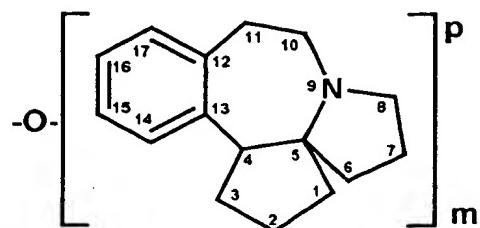
$\text{Q}^1$  est un atome de carbone ou de silicium,

10.  $\text{R}^9$  et  $\text{R}^{10}$  sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alcoxyde, un radical hydrocarboné, porteur ou non d'hétéroatomes, saturé, insaturé ou aromatique, linéaire ou ramifié et/ou cyclique, notamment un alkyle, un alkényle, un alkynyle, un cycloalkyle, un cycloalkényle, un aryle, un hétérocycloalkyle,  $\text{R}^9$  et/ou  $\text{R}^{10}$  pouvant être nuls ou confondus pour former un hétéroatome et/ou engager une liaison double avec  $\text{Q}^1$ , les radicaux  $\text{R}^9$  et  $\text{R}^{11}$  pouvant être nuls pour former une liaison multiple entre les deux atomes carbone qui les portent, et

15.  $\text{R}^{11}$  est un hydrogène, un arylcarbonyle, un alcoxycarbonyle, un aryloxycarbonyle ou un alkylcarbonyle,

dans laquelle

-O-CTN est la partie céphalotaxane ou ses sels, répondant à la formule suivante:



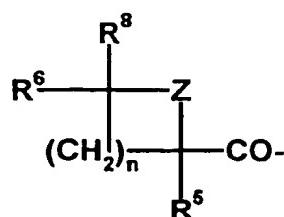
5 où m est égale à 1 ou 2 et p est une charge électronique unitaire comprise égale à 0 ou +1,

les deux types de radicaux  $\Omega$ - et -CTN décrits ci-dessus étant liés entre eux par un carboxylate porteur de liaison ester -CO-O-,

10

l'edit procédé comprenant la mise en présence,

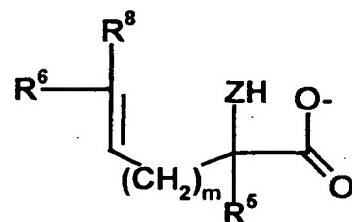
- 15
- soit d'un acide carboxylique de formule générale  $\Omega$ -CO-O-H ou un de ses sels,
  - soit d'une forme activée d'un acide de formule générale  $\Omega$ -CO-A ou un de ses sels, formules dans lesquelles



$\Omega$ -CO- répond à la formule suivante:

20 t où n, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme ci-dessus,

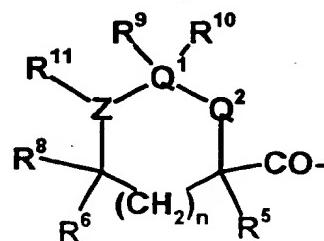
ou  $\Omega\text{-CO-}$  répond à la formule suivante:



et où  $m$  est compris entre 1 et 8,  $Z$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  et  $\text{R}^8$  sont définis comme ci-dessus,

5

ou  $\Omega\text{-CO-}$  répond à la formule suivante:

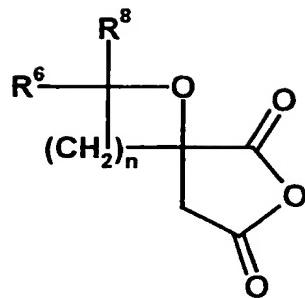


et où  $n$ ,  $Z$ ,  $\text{Q}^1$ ,  $\text{Q}^2$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  et  $\text{R}^{11}$  sont définis comme ci-dessus,

10

$\Lambda$  représente

- soit d'un anhydride cyclique répondant à la formule suivante:



dans laquelle n, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme ci-dessus,  
la réaction étant complétée par la méthylation du carboxyle primaire ainsi  
formé,

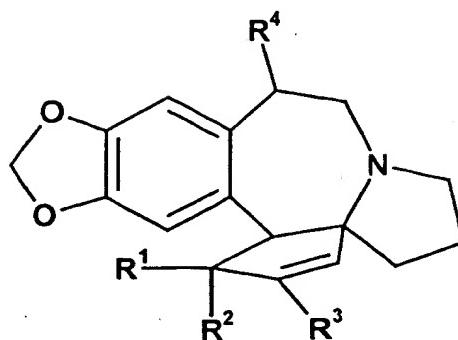
5

avec:

- soit un céphalotaxane, ou l'un de ses sels, porteur d'un groupement hydroxyle libre, et répondant à la formule H-O-CTN, dans laquelle CTN est défini comme ci-dessus,
  - soit un alcoolate métallique répondant à la formule M-O-CTN, dans laquelle CTN étant défini comme ci-dessus et M est un métal,
  - 15 - soit une forme activée au niveau de sa fonction alcool, répondant à la formule Y-O-CTN, dans laquelle -O-CTN est défini comme ci-dessus et Y est, soit un groupement partant laissant une charge négative sur l'atome d'oxygène par la scission entre Y- et -O-CTN, soit laissant un carbocation par la scission entre Y-O- et -CTN,
- 20 en présence éventuellement d'un ou de plusieurs adjuvants réactionnels pour former ledit céphalotaxane porteur de chaîne latérale, et/ou son sel.

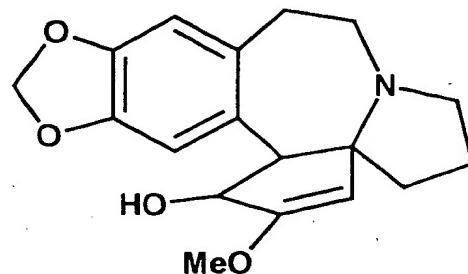
Selon un mode de réalisation préféré, Z est un atome d'oxygène et le céphalotaxane H-O-CTN est une céphalotaxine ou l'un de ses sels répondant à la formule suivante:

5



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^4$  sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène un hydroxyle libre ou un alkoxyle.

Un céphalotaxane H-O-CTN est la céphalotaxine ou l'un de ses sels telle que  
10  $R^1$  représente un hydroxyle,  $R^2$  représente un méthoxy,  $R^3$  et  $R^4$  représentent



chacun un hydrogène.

$R^5$  est de préférence, un hydrogène,  $-CH_2-CO-O-Me$ .

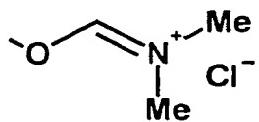
15 Le radical  $\Omega-CO-$  est de préférence tel que  $n = 1$  à 4, avec  $R^6$  et  $R^8$  représentant chacun un radical méthyle.

Le radical  $\Omega\text{-CO-}$  peut également être tel que  $n = 1$  ou  $2$ ,  $R^6$  est un radical phényle et  $R^8$  un hydrogène.

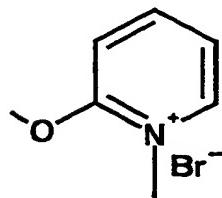
- 5 Dans le cas où  $R^5$  est  $-\text{CH}_2\text{-CO-O-Me}$ ,  $R^1 = \text{OH}$ ,  $R^2 = \text{OMe}$ ,  $R^3 = R^4 = \text{H}$ , le céphalotaxane sera de préférence tel que  $n = 0$ ,  $Z$  est un atome d'azote et  $R^8$  un hydrogène.

A est soit un radical de formule  $\Omega\text{-CO-O-}$  dans laquelle  $\Omega$  est défini comme précédemment, soit un halogénure. A peut également être un radical capable d'engendrer, dans le composé  $\Omega\text{-CO-A}$ , la coupure de la liaison entre le groupement carbonyle et le substituant A, pour obtenir  $\Omega\text{-CO}^+$  et  $\text{A}^-$ .

- Selon une autre variante, A est un radical choisi parmi les substituants
- 15 méthoxyformyloxy de formule  $\text{MeOCOO-}$ ,  
 trifluoroacétyloxy de formule  $\text{CF}_3\text{COO-}$ ,  
 alkylsulfonyloxy de formule  $\text{RSO}_3^-$ ,  
 phosphoxy de formule  $(\text{RO})_2\text{PO-}$ ,  
 halophosphoxy de formule  $\text{ROP(Cl)O-}$ ,
- 20 2,4,6-trichlorobenzoyloxy  
 trialkylsilyloxy de formule  $\text{R}_3\text{SiO-}$ ,  
 chlorure de diméthyl-formamidinium de formule

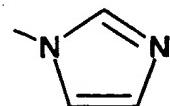


et bromure d'acyloxy-pyridinium de formule



Le réactif de formule  $\Omega\text{-CO-A}$ , dans laquelle A est un radical 2,4,6-trichlorobenzoyloxy, est avantageusement obtenu par mise en contact de l'acide  $\Omega\text{-CO-OH}$ , tel que défini dans la revendication 1, et du chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle en présence d'un ou plusieurs adjuvants d'O-acylation.

5 A peut être également un radical répondant à la formule suivante:



10 Dans ce cas, le réactif  $\Omega\text{-CO-A}$  est obtenu par mise en contact de l'acide  $\Omega\text{-CO-OH}$ , tel que défini plus haut, et du carbonyl-diimidazole en présence d'une base forte, telle qu'un alkoxyde.

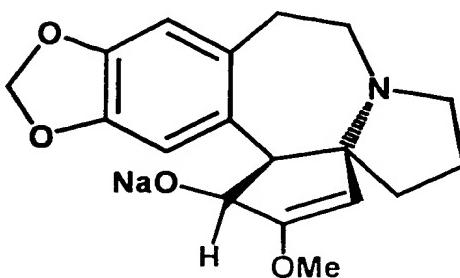
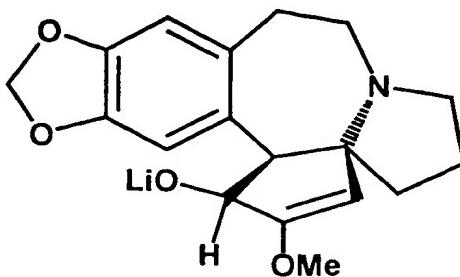
15 Selon la méthode aux carbodiimides, l'adjuvant de couplage est un carbodiimide substitué et/ou un adjuvant basique tel que, par exemple une amine tertiaire.

20 Le carbodiimide substitué est par exemple choisi parmi le cyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,3-diisopropylcarbodiimide (DIC) et le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide.

25 L' alcoolate de céphalotaxine répondant à la formule **M-O-CTN**, dans laquelle M et CTN sont définis comme précédemment peut être obtenu en mettant en présence une céphalotaxine de formule **H-O-CTN**, dans laquelle CTN est défini comme précédemment, avec le métal lui-même, un amidure, un hydrure métallique ou un alkyl-m<sup>-</sup>tal.

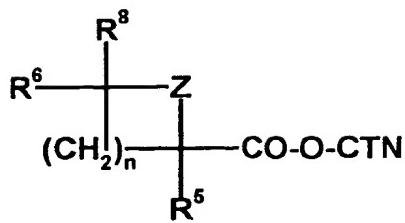
M est par exemple un métal alcalin, tel que du lithium, du potassium ou du sodium.

La présente invention a également pour objet des nouveaux composés tels que  
 5 - l'alcoolate lithien de la céphalotaxine répondant à la formule ci-après:



- l'alcoolate sodique de la céphalotaxine répondant à la formule ci-après:

- un céphalotaxane porteur de chaîne latérale ou ses sels, répondant à la formule ci-après:



dans laquelle

n est compris entre zéro et huit,

Z est un hétéroatome d'oxygène, d'azote ou de soufre,

5 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont indépendamment l'un de l'autre

un hydrogène,

un radical hydrocarboné, saturé, insaturé ou aromatique, linéaire ou ramifié et/ou cyclique, notamment un alkyle, un alkényle, un alkynyle, un cycloalkyle, un cycloalkényle, un aryle, un 10 hétérocycloalkyle, ledit radical hydrocarboné étant porteur ou non d'hétéroatome(s)

un éther oxygéné porteur de l'un des radicaux précédents

CTN est défini selon comme dans l'une des revendications 1 à 3

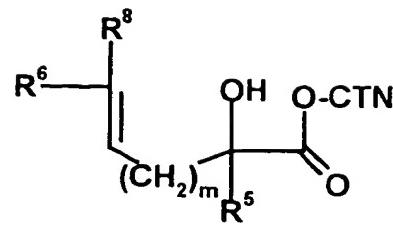
15 à l'exception des composés pour lesquels Z est un atome d'oxygène et ,

1°) n = 2 ou 3, et simultanément R<sup>5</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> et R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = méthyle,

2°) n = 2 et simultanément R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = méthyle et R<sup>5</sup> = OMe ou hydroxyle,

20 3°) n = 3 et simultanément R<sup>6</sup> est un hydroxyle lorsque R<sup>8</sup> est un radical méthyle et R<sup>5</sup> un radical -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

- un céphalotaxane porteur de chaîne latérale ou ses sels, répondant à la formule ci-après:



dans laquelle

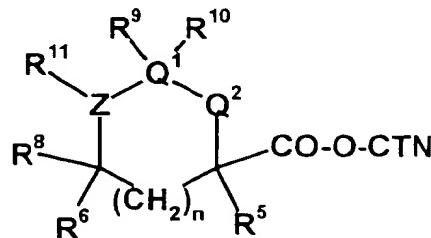
m, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont tels que définis dans la revendication 1 et CTN est tel que défini dans l'une des revendications 1 à 3,

5

à l'exception du composé pour lequel lorsque m = 2, R<sup>5</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = méthyle et CTN est tel que défini dans la revendication 3.

10 R<sup>5</sup> est avantagieusement le radical -CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>.

- un céphalotaxane porteur de chaîne latérale ou ses sels, répondant à la formule ci-après:

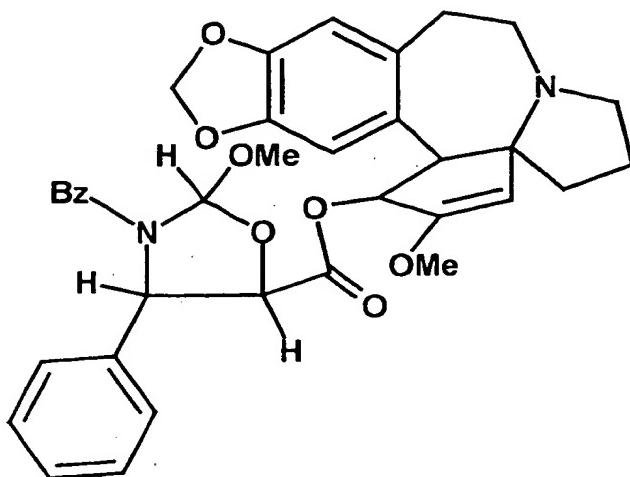


15 dans laquelle n, Z, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> étant définis comme dans la revendication 1.

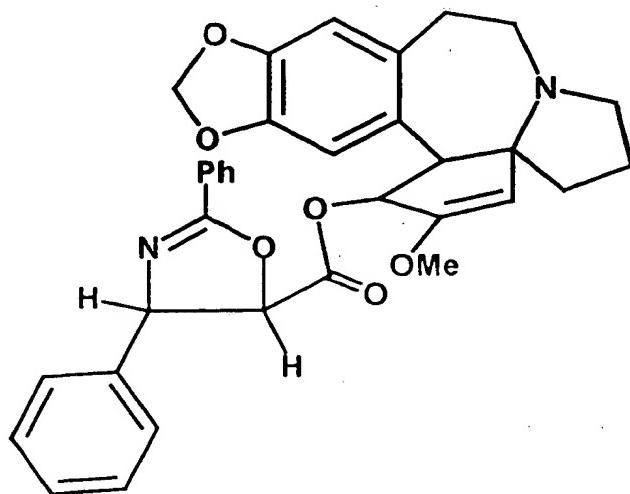
et CTN est défini comme dans l'une des revendications 1 à 3.

Q<sup>2</sup> est avantagieusement un atome d'oxygène et/ou Z est de préférence un atome d'azote et on préfère le céphalotaxane tel que n = 0.

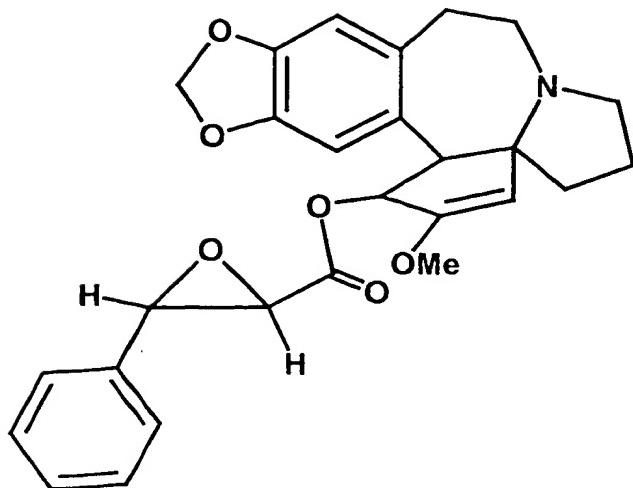
- un céphalotaxane porteur de chaîne latérale répondant à la formule ci-après:



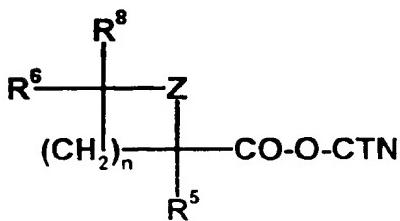
- un céphalotaxane porteur de chaîne latérale répondant à la formule ci-après:



- un céphalotaxane porteur de chaîne latérale répondant à la formule ci-après:



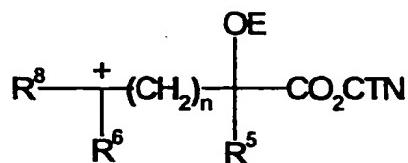
Lorsque la chaîne latérale cyclique du céphalotaxane porteur de chaîne latérale et/ou de son sel répond à la formule:



5

dans laquelle  $n$ ,  $R^8$ ,  $R^6$ ,  $R^5$ , CTN et Z sont définis comme dans la revendication 1,

ladite chaîne est ouverte par un agent et/ou un radical électrophile protonique ou aprotonique E en milieux aqueux ou non aqueux, pour donner un  
10 intermédiaire répondant à la formule suivante:

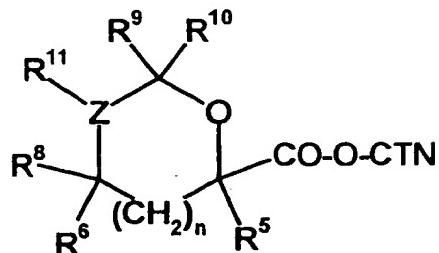


dans laquelle  $n$ , CTN,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  étant définis comme ci-dessus, E est soit un hydrogène soit le radical électrophile provisoirement ou

définitivement fixé,

lequel intermédiaire ci-dessus est susceptible d'être attaqué par un agent ou un radical nucléophile Z, volontairement ajouté ou, à défaut, présent dans le milieu, et

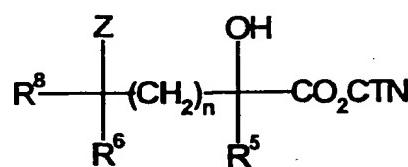
Lorsque la chaîne latérale cyclique du céphalotaxane porteur de chaîne latérale et/ou de son sel répond à la formule:



10 dans laquelle n, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> sont définis comme dans la revendication 1,

ladite chaîne est ouverte par hydrolyse ou solvolysé ménagée en présence éventuellement d'un adjuvant d'activation et/ou d'ouverture.

15 En outre, pour obtenir un céphalotaxane porteur de chaîne latérale ouverte de formule:



dans laquelle n, CTN, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme dans la revendication 1, Z est

- 20 - soit un hétéroatome porteur d'un hydrogène ou d'un radical R<sup>11</sup>,  
- soit un hydrogène, un radical hydrocarboné, porteur ou non d'hétéroatomes,

saturé, insaturé ou aromatique, linéaire ou ramifié et/ou cyclique, notamment un alkyle, un alkényle, un alkynyle, un cycloalkyle, un cycloalkényle, un aryle ou un hétérocycloalkyle.

5 Les acides répondant à la formule générale suivante:



dans laquelle le radical  $\Omega$  est défini comme précédemment, équivalente au mélange racémique contenant les composés de formule (+)- $\Omega\text{-CO-OH}$  et (-)- $\Omega\text{-CO-OH}$  telles que (+)- $\Omega\text{-CO-OH}$  représente son énantiomère dextrogyre et (-)- $\Omega\text{-CO-OH}$  représente son énantiomère lévogyre.

sont obtenus

a) par mise en présence

dudit mélange racémique ou de l'une de ses formes activées de formule



telle que définie dans la revendication 1,

ledit mélange racémique ou ladite forme activée engendrant respectivement:

- soit un anion répondant à la formule  $(\Omega\text{-CO-O})^-$

20 - soit un cation répondant à la formule suivante  $(\Omega\text{-CO})^+$

avec une forme énantiomériquement pure d'une entité chirale, dite «agent de dédoublement» symbolisé par  $\Delta^*$  (delta étoile) susceptible de former:

25 -soit une combinaison stable, par liaison covalente,

-soit une combinaison labile, facilement reversible, par liaison hydrogène ou par interaction hydrophobe

-soit une liaison de labilité intermédiaire par interaction électrostatique,

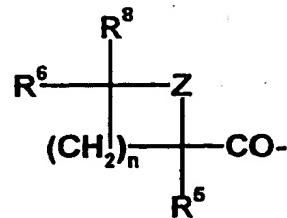
30 pour obtenir un mélange diastéréoisomérique de  $\Omega\text{-CO-O-}\Delta^*$  et de  $\Omega\text{-CO-}\Delta^*$

- b) puis par séparation physique du mélange des deux diastéréoisomères ou des deux complexes ou plus généralement des deux nouvelles entités physiquement et/ou chimiquement différentes ainsi obtenues,
- 5 c) puis par régénération et finalement séparation de chacun des énantiomères de formule générique  $\Omega^*-CO-OH$ , dans laquelle  $\Omega^*$  («oméga étoile») représente le symbole générique du même radical chiral sous l'une ou l'autre de ses formes énantiomériquement pures, équivalent aux formules suivantes:  $(+)-\Omega-CO-OH$  et  $(-)-\Omega-CO-OH$  définies comme ci-dessus.

10

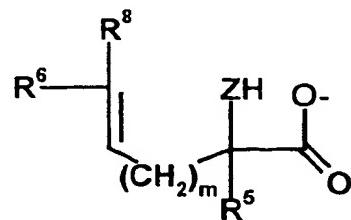
$\Omega-CO-$  est de préférence

- un radical répondant à la formule suivante:



dans laquelle n, Z, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> et R<sup>5</sup> sont définis comme ci dessus, ou

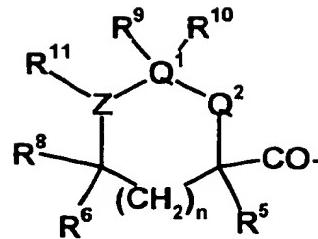
15 - un radical répondant à la formule suivante:



dans laquelle m, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme dans la revendication 1.

- un radical répondant à la formule suivante:

20



dans laquelle laquelle n, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, Z, Q<sup>2</sup>, Q<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> sont définis comme dans la revendication 1.

- La combinaison stable peut être représentée par un ester répondant à la
- 5 formule  $\Omega\text{-CO-O-}\Delta^*$  telle que  $\Omega$  et  $\Delta^*$  sont définis précédemment, ladite combinaison stable étant obtenue par mise en présence de l'acide avec un alcool chiral répondant à la formule  $\text{HO-}\Delta^*$  telle que  $\Delta^*$  est défini comme ci-dessus, selon le procédé de l'invention.
- 10 La combinaison stable peut être représentée par un amide répondant à l'une des deux formules  $\Omega\text{-CO-NH-}\Delta^*$  ou  $\Omega\text{-CO-N-}\Delta^*$  dans lesquelles  $\Omega$  et  $\Delta^*$  sont définis comme précédemment, ladite combinaison stable étant obtenue par mise en présence de l'acide avec une amine chirale primaire ou secondaire répondant aux deux formules  $\text{H}_2\text{N-}\Delta^*$  ou  $\text{NN=}\Delta^*$  telles que  $\Delta^*$  est défini
- 15 comme précédemment, selon le procédé de l'invention.

- La combinaison stable peut être représentée par un thioester répondant à la formule  $\Omega\text{-CO-S-}\Delta^*$  dans laquelle  $\Omega$  et  $\Delta^*$  sont définis précédemment, ladite combinaison stable étant obtenue par mise en présence de l'acide avec un
- 20 thioalcool chiral répondant à la formule  $\text{HS-}\Delta^*$  telle que  $\Delta^*$  est défini comme précédemment 5, selon le procédé de l'invention.

- La combinaison ionique peut être enfin représentée par un sel préparé par simple mise en présence de l'acide avec une amine chirale et répondant l'une
- 25 des trois formules suivantes:





dans lesquelles  $\Omega$  et  $\Delta^*$  sont définis comme précédemment.

- 5 La mise en jeu d'une combinaison basée sur une liaison labile est réalisée sous la forme d'une chromatographie à l'aide d'une phase stationnaire chirale.

La mise en jeu d'une combinaison basée sur une liaison labile interatomique ou intermoléculaire au sein d'un réseau cristallin est réalisée sous la forme d'un

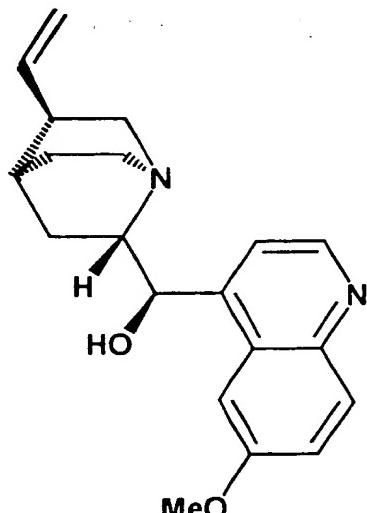
- 10 cristallisation fractionnée amorcée par un précurseur chiral.

L'alcool chiral  $\text{HO}-\Delta^*$  est la (-)-quinine répondant à la formule suivante:

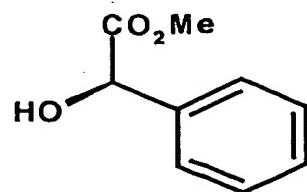
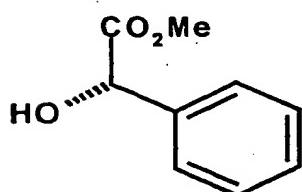
15

20

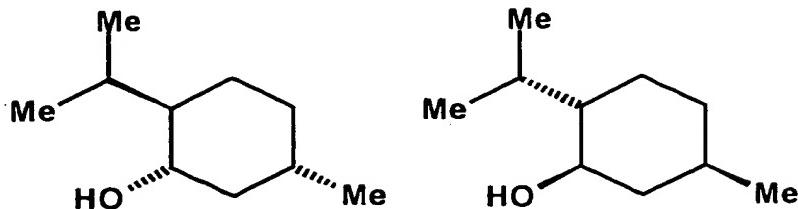
25



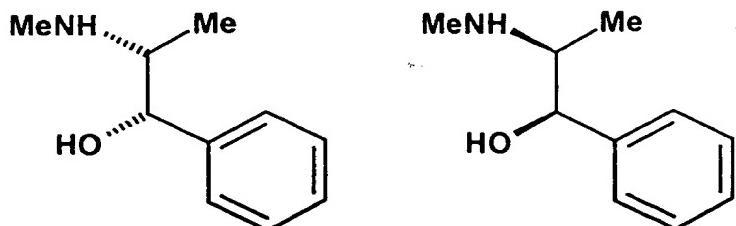
ou le (-)- ou le (+) mandélate de méthyle répondant aux formules suivantes



le (+) ou le (-)-menthol répondant répondant aux formules suivantes

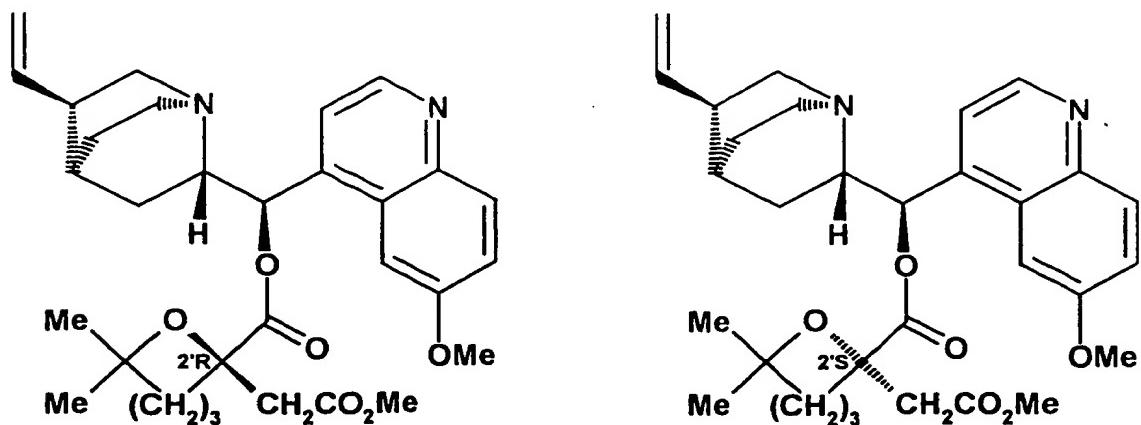


5 L'amine chiral H<sub>2</sub>N-Δ\* est la la (-)- ou la (+)-éphédrine répondant aux formules suivantes:

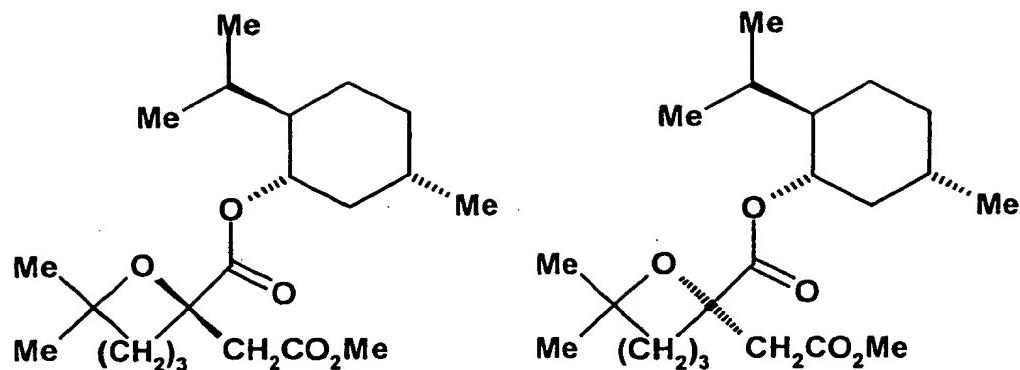


La présente invention concerne des nouveaux composés :

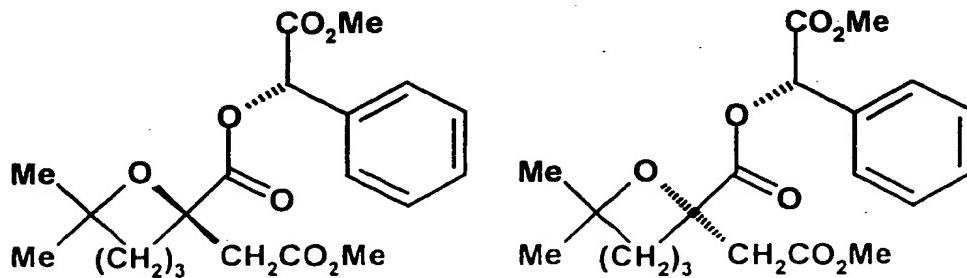
10 - Le (2'R)-(-)-homoharringtonate de (-)-quinine et le (2'S)-(-)-homoharringtonate de (-)-quinine répondant respectivement aux deux formules ci-après:



15 - Le (2'R)-(-)-homoharringtonate de (-)-menthyl et le (2'S)-(-)-homoharringtonate de (-)-menthyl répondant respectivement aux deux formules ci-après:

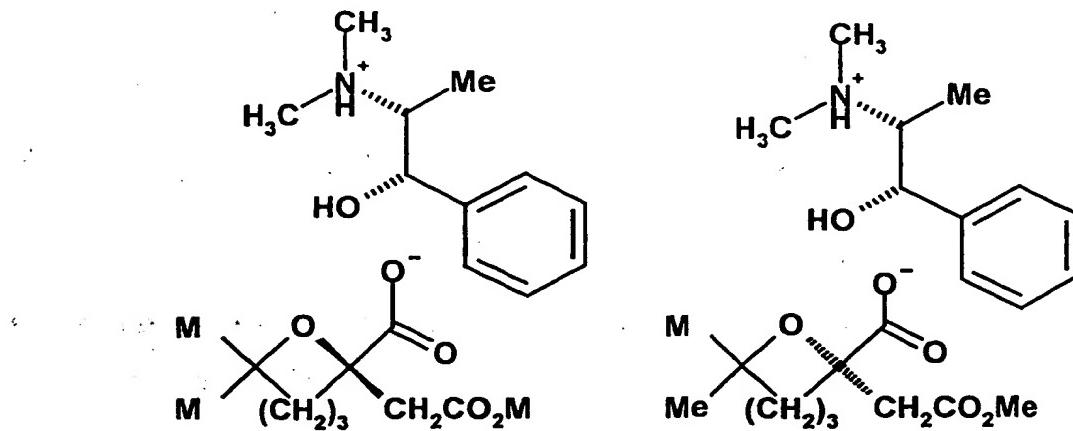


- Le (2'R)-(-)-homoharringtonate de (-)-méthylmendélate et le (2'S)-(-)-homoharringtonate de (-)-méthylmendélate répondant respectivement aux deux

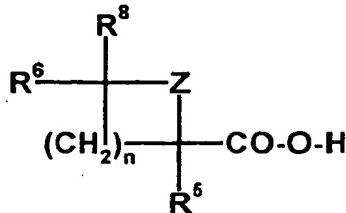


5 formules ci-après:

- Le (2'R)-(-)-hydro-homoharringtonate de (-)-éphédrinium et le (2'S)-(-)-hydro-homoharringtonate de (-)-éphédrinium répondant respectivement aux deux formules ci-après:



Selon le procédé de l'invention, lorsque l'acide carboxylique est l'acide hétérocycloalcane carboxylique tertiaire répondant à la formule ci-après:



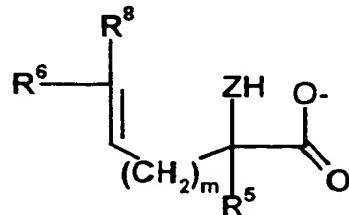
dans laquelle n, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme dans la revendication 1,

ledit acide est obtenu par traitement

dans un solvant aprotonique ou protonique, éventuellement en présence d'un adjuvant de cyclisation et/ou d'un agent déshydratant, ledit traitement étant accompagné éventuellement d'un entraînement physique de l'eau formée,

10

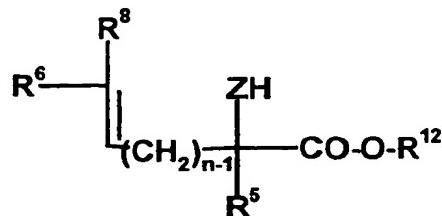
soit d'un acide éthylénique tertiaire ouvert correspondant répondant à la formule:



dans laquelle m, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme dans revendication 1,

15

soit d'un ester éthylénique tertiaire ouvert correspondant répondant à la formule:



dans laquelle n est compris entre 1 et 8, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme

dans la revendication 1, R<sup>12</sup> représente R<sup>5</sup> et/ou un groupement protecteur des acides et/ou un groupement chiral,

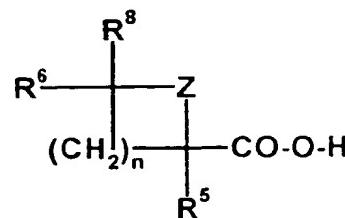
R<sup>12</sup> étant ensuite retiré soit par simple saponification, soit par hydrogénolyse, ou plus généralement, toute méthode de l'état de l'art pour l'enlèvement de groupements protecteurs des acides.

Lorsque l'adjvant de cyclisation est absent, la réaction de cyclisation ayant lieu par simple chauffage.

- 10 L'adjvant de cyclisation est avantageusement un acide protonique, tel que est un acide sulfonique ou un acide formique, ou un acide aprotonique, y compris sous une forme immobilisée.

Dans l'étape de préparation de l'acide décrite ci-dessus, Z est un oxygène.

- 15 La présente invention a pour objet les nouveaux composés suivants :  
 - L'acide hétérocycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



- 20 dans laquelle n est compris entre 0 et 8, Z, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> étant définis comme dans la revendication 1, et R<sup>5</sup> n'étant pas un hydrogène,

à l'exception des composés pour lesquels, Z étant un atome d'oxygène,

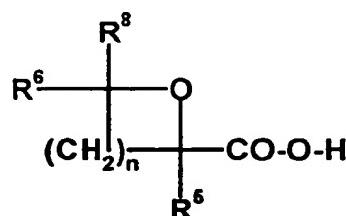
- 25 1°) n = 0 et R<sup>5</sup> est un radical -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H ou -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, et R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> ne sont pas simultanément un hydrogène,  
 2°) n = 2 et simultanément R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = méthyle et R<sup>5</sup> = OMe ou

hydroxyle,

3°)  $n = 2$  et simultanément  $R^6 = R^8 =$  méthyle et  $R^5$  est un radical -  
 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  ou  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,

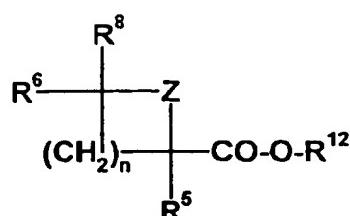
4°)  $n = 3$  et simultanément  $R^6$  est un hydroxyle et  $R^8$  est un méthyle  
5 et  $R^5$  un radical  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$

- L'acide oxacycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune  
10 de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de  
composition variable, répondant à la formule ci-après:



dans laquelle  $n$  étant compris entre 1 et 8,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  sont définis  
comme dans la revendication 1, mais ne sont pas simultanément un  
hydrogène.

15 - L'ester hétérocycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et  
chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou  
de composition variable, répondant à la formule ci-après:

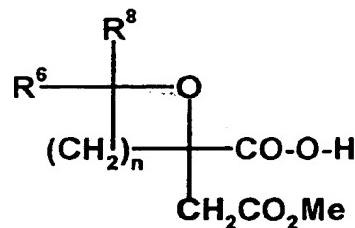


20 dans laquelle  $n$  étant compris entre 1 et 8,  $Z$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ , sont définis  
comme dans la revendication 1,  $R^5$  n'étant pas un hydrogène et  $R^{12}$   
n'étant pas un radical CTN comme défini dans la revendication 1.

à l'exception des composés pour lesquels, Z étant un atome d'oxygène,

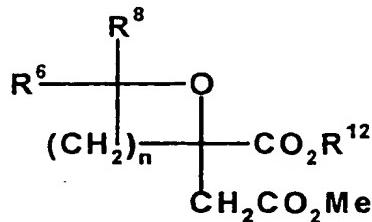
- 5            1°) n = 2 ou 3, et R<sup>5</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> et R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = méthyle,  
               2°) n = 2 et R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = méthyle, et R<sup>5</sup> = OMe ou hydroxyle,  
               3°) n = 3 et R<sup>6</sup> est un hydroxyle et R<sup>8</sup> est un radical méthyle et R<sup>5</sup> un  
               radical -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

- L'hémiester oxacycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou  
 10          de composition variable, répondant à la formule ci-après:



dans laquelle n est compris entre 1 et 8, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme dans la revendication 1.

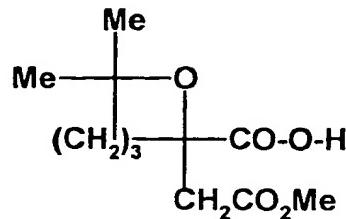
- L'hémiester oxacycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et  
 15          chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou  
               de composition variable, répondant à la formule ci-après:



dans laquelle n étant compris entre 1 et 8, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme dans la revendication 1, R<sup>12</sup> est un radical hydrocarboné autre que le radical CTN défini dans la revendication 1.

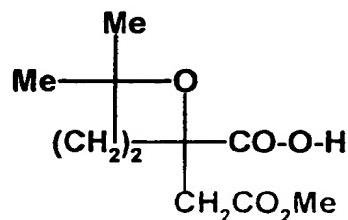
- L'hémiester oxacycloalcane carboxylique tertiaire ou acide anhydro-homo-

harringtonique, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:

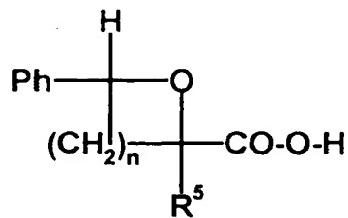


5

- L'hémiester oxacycloalcane carboxylique tertiaire ou acide anhydro-harringtonique, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



10 - L'acide oxacycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:

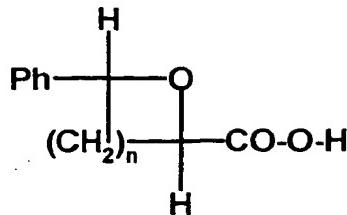


dans laquelle  $n$  étant compris entre 1 et 8,  $\text{R}^5$ , est définis comme dans le revendication 1.

15

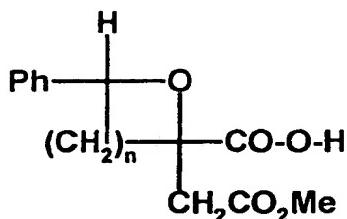
- L'acide oxacycloalcane carboxylique, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition

variable, répondant à la formule ci-après:



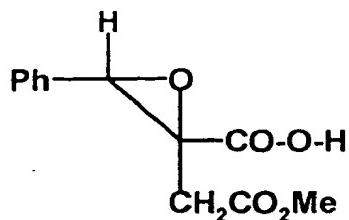
dans laquelle  $n$  est compris entre 1 et 8.

- L'acide oxacycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune  
 5 de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:

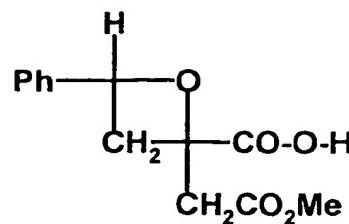


dans laquelle  $n$  est compris entre 1 et 8.

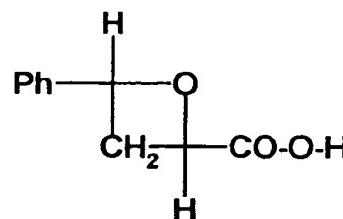
- L'acide oxacycloalcane carboxylique tertiaire ou acide oxanhydro-néoharringtonique, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



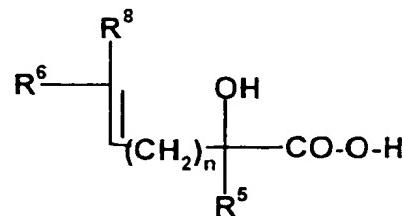
- L'acide oxacycloalcane carboxylique tertiaire ou acide oxanhydro-néohomo-harringtonique, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formul ci-après:



- L'acide oxacycloalcane carboxylique, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:

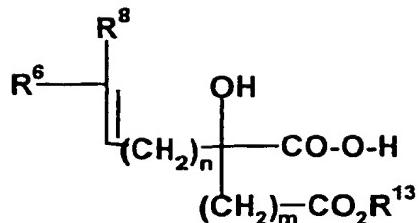


5 - L'acide alcène carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



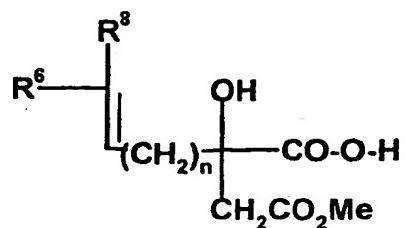
10 dans laquelle  $n$  étant compris entre 1 et 8,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^8$ , étant définis comme dans la revendication 1, à la condition qu'ils ne représentent pas simultanément un hydrogène,  $\text{R}^5$  n'étant pas un hydrogène ou un hétéroatome.

15 - L'acide alcène carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



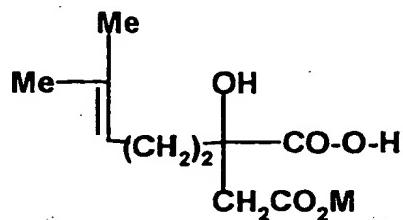
dans laquelle n étant compris entre 1 et 8, m étant compris entre 1 et 8, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> sont définis comme dans la revendication 1 et R<sup>13</sup> = R<sup>12</sup>.

- L'acide alcène carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



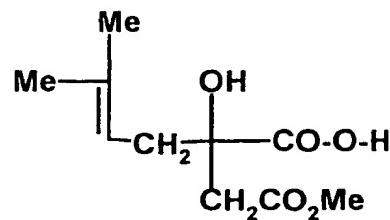
dans laquelle n étant compris entre 1 et 8, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> étant définis comme dans la revendication 1 à la condition qu'ils ne représentent pas un hydrogène.

- L'acide alcène carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:

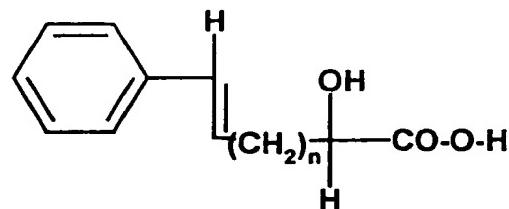


- L'acide alcène carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses

formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



- L'acide alcène carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:

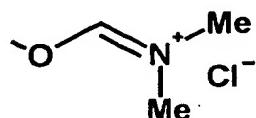


dans laquelle  $n$  étant compris entre 1 et 8,  $n$  étant de préférence égal à 1

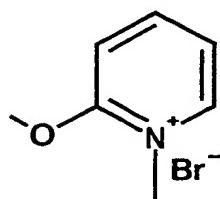
- les anhydrides de formule générale  $\Omega\text{-CO-O-CO-}\Omega$  dans laquelle  $\Omega$  est défini comme précédemment.

- les anhydrides mixtes répondant à la formule  $\Omega\text{-CO-A}$  dans lequel A est un radical choisi parmi les substituants  
 méthoxyformyloxy de formule  $\text{MeOCOO-}$ ,  
 trifluoroacétyloxy de formule  $\text{CF}_3\text{COO-}$ ,  
 alkylsulfonyloxy de formule  $\text{RSO}_3-$ ,  
 phosphoxy de formule  $(\text{RO})_2\text{PO-}$ ,  
 halophosphoxy de formule  $\text{ROP(Cl)O-}$ ,  
 trialkylsilyloxy de formule  $\text{R}_3\text{SiO-}$ ,

chlorure de diméthyl-formamidinium de formule

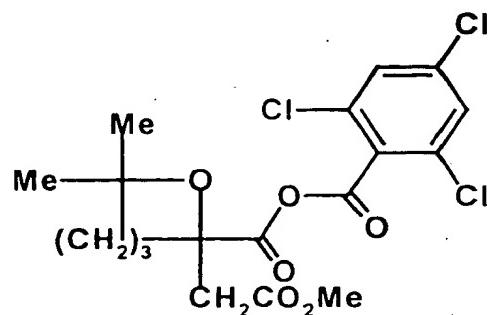


et bromure d'acyloxy-pyridinium de formule



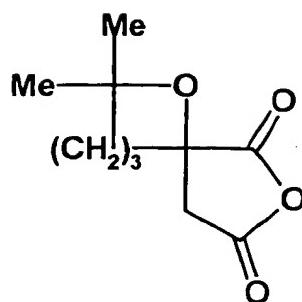
formules dans lesquelles R représente un substituant alkyle.  
2,4,6-trichlorobenzoyloxy.

- l'anhydride mixte répondant à la formule suivante:



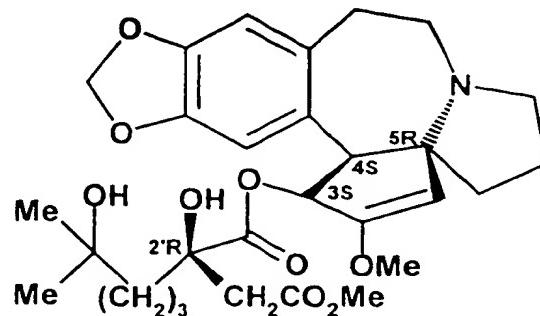
- Les chlorures d'un acide tel que décrit précédemment répondant à la formule générale  $\Omega\text{-CO-X}$ , X étant un halogène.

- Les anhydrides cycliques répondant à la formule suivante:



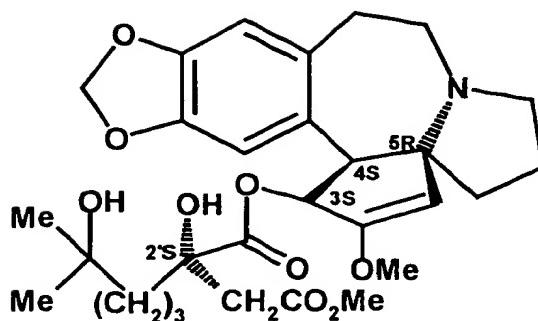
$n$ ,  $R^6$  et  $R^8$ , étant définis comme précédemment.

Dans le procédé selon l'invention, le céphalotaxane porteur de chaîne latérale est purifié selon une étape de purification chromatographique d'une homoharringtonine d'origine naturelle, hémisynthétique ou synthétique, en vue d'un usage médicamenteux répondant à la formule suivante:

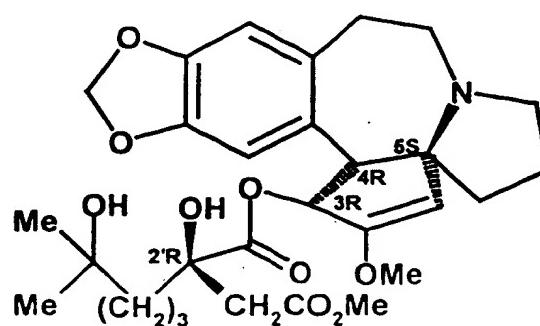


permettant de retirer l'impureté apparenté indésirable nommée 2'-épi-homoharringtonine résultant:

- a) soit d'un processus d'hémisynthèse au cours duquel a été introduit un acide homoharringtonique synthétique de pureté énantiomérique insuffisante, l'impureté présentant alors la configuration absolue répondant à la formule suivante:



b) soit d'un processus de synthèse ou d'hémisynthèse, ou d'un processus naturel de biosynthèse dans la plante, au cours duquel a été introduite une céphalotaxine de pureté énantiomérique insuffisante, ou sous la forme d'un artefact par racémisation partielle de la partie céphalotaxine, l'impureté qui possède des propriétés chromatographiques strictement identique dans un système non chiral, présentant alors la configuration absolue opposée à celle ci-dessus (énantiomère)



et répondant à la formule suivante:

par la mise en oeuvre spéciale de l'un des systèmes chromatographiques suivants:

5

A) Phase stationnaire:

alkyl- ou phényl- ou alkylphényl- ou phénylalkyl-silane.

10           B) Phase mobile:

autre       eau-tétrahydrofurane, eau-méthanol, eau-acetonitrile ou tout phase mobile de sélectivité équivalente

Ce procédé de purification et de contrôle chromatographique d'une homoharringtonine d'origine naturelle, hémisynthétique ou synthétique permet de pallier à la double insuffisance de pureté énantiomérique de ses demi-précursors, soit, à la fois sur le précurseur de la chaîne latérale (dit acide homoharringtonique) et la céphalotaxine, que ces deux parties soient chacune engendrée indépendamment par un processus de synthèse totale, d'hémisynthèse ou naturel, au sein de la plante (biosynthèse), c'est à dire le retrait de l'énantiomère de configuration absolue non naturelle de l'homoharringtonine,

5 grâce à la mise en œuvre d'une phase stationnaire chirale à l'échelle préparatoire.

La présente invention est illustrée de façon non limitative par les schémas suivants.

15 Le schéma 1 donné en annexe donne la définition et les formules des principales harringtonines.

Le schéma 2 fait la synthèse des procédés de préparation d'harringtonines de l'art antérieur.

20 Le schéma 3 donne la séquence de synthèse de l'homoharringtonine de l'exemple 11A. Sur ce schéma A représente le 2,4,6-trichloro-phényle, R représente un méthyle et R' représente un substituant céphalotaxyle.

Le schéma 4 représente une variante du procédé selon l'invention, plus précisément l'hémisynthèse des harringtonines via des acides oxacycloalcalne carboxyliques. Les substituants R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R, A, CTX, X ainsi que les lettres n et M auxquels ce schéma fait référence sont définis dans la description.

Les définitions qui suivent sont valides pour l'ensemble du présent document.

30 Alcaloïdes: Des substances *naturelles* présentes dans le règne végétal comportant au moins un azote basique cyclique ou acyclique (extensions admises: règne animal, amine primaire; extensions refusées: azote amidique, car non basique, ex: les taxanes) et présentant fréquemment des propriétés pharmacologiques marquées.

Alcaloïde base ou libre: un alcaloïde présentant son amine tertiaire sous la forme non ionisée existant généralement à pH alcalin et soluble dans des solvants organiques aprotiques.

- 5      **Sel d'alcaloïde ou simplement «sel»**: forme ionisée d'un alcaloïde dont la fonction amine présente une charge formelle positive et un contre-ion négatif, la rendant plus soluble dans l'eau et les solvants protiques et moins soluble dans les solvants aprotiques.

10     **Céphalotaxanes 1 (voir schéma 1)**: ce terme générique désigne le squelette de base, lequel peut présenter divers substituants oxygénés (éthers aliphatiques ou aromatiques, alcools libres ou estérifiés, énols et/ou phénols substitués ou libres, éthers pontés, plus généralement tout substituant rencontrés habituellement à l'état naturel sur ce type de composés).

15     **Céphalotaxines 2**: ce terme générique désigne des céphalotaxanes comportant au moins l'un des substituants décrits ci-dessus comme éventuels à l'exclusion d'une chaîne latérale.

20     **Céphalotaxine 2**: Une céphalotaxine majoritairement présente dans le genre *Cephalotaxus*

25     **Céphalotaxoïdes**: ce terme générique désigne une céphalotaxine artificielle.

30     **Harringtonines**: ce terme générique désigne un céphalotaxane comportant au moins un alcool, un phénol ou un énol, estérifié par une chaîne latérale et éventuellement l'un des substituants décrits ci-dessus.**Harringtonine (I')**: L'un des principaux alcaloïdes porteur de chaîne latérale en position 3.

35     **Harringtoïdes**: ce terme générique désigne une harringtonine artificielle, dont la chaîne latérale est un ester comportant au moins 3 atomes de carbone.

40     **Chaîne latérale**: ce terme générique désigne un ester formé entre l'une des fonctions hydroxylées et un acide carboxylique comportant au moins 3 atomes de carbone présentant un alcool généralement tertiaire en  $\alpha$  et un substituant hydrophobe en  $\omega$  de la fonction carboxyle.

Adaptation propres aux céphalotaxanes, de la nomenclature empirique additive et soustractive:

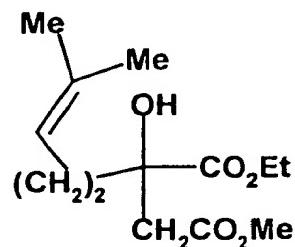
- Des préfixes de nomenclature vulgaire sont couramment employés dans la littérature pour désigner des variations structurales de la chaîne latérale des harringtonines (voir exemples dans le tableau du schéma 1). La chaîne de référence est celle de l'harringtonine dans la formule *3b*,  $n = 2$ ,  $R = H$ ,  $R^7 = H$ ,  $R^6 = 2\text{-hydroxyisopropyl}$ .
- 5      *Homo*: 1 carbone supplémentaire.  
*Bishomo*: 2 carbones supplémentaires.  
*Nor*: 1 carbone de moins que la chaîne.  
*Iso*: le méthylène de la chaîne latérale secondaire est porteur d'un hydroxyle en lieu et place du carbone juxtaterminal.
- 10     *Désoxy*: l'hydroxyle du carbone juxtaterminal est remplacé par un hydrogène.  
*Anhydro*: les deux hydroxyles tertiaires perdent une molécule d'eau pour donner l'hétérocycle oxygéné saturé correspondant.  
*néo*:  $R^6$  devient un phényle au lieu d'un 2-hydroxyisopropyl.
- 15     *HPLC*: Chromatographie Liquide à Haute Performance.  
*RMN*: Résonance Magnétique Nucléaire.
- 20

La présente invention sera illustrée de façon non limitative par les exemples suivants.

5

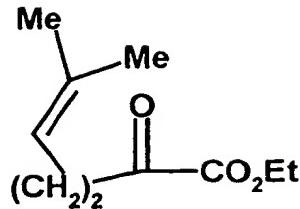
### Exemple 1

Préparation du 2-méthoxycarbonylméthyl-2-hydroxy-6-méthylhept-5-énolate d'éthyle ou 6-désoxy-5,6-déshydrohomoharringtonate d'éthyle:



10 **1°) Préparation de l'oxalate intermédiaire**

A une suspension de magnésium (2,32 g; 95,5 mmol)(activé par quelques cristaux d'iode) dans le tétrahydrofurane anhydre (75 ml), on ajoute goutte à goutte du 5-bromo-2-méthyl-pent-2-ène (15,6 g; 95,6 mmol). Au cours de l'addition on constate un vif échauffement jusqu'à reflux du milieu réactionnel. 15 On maintient le reflux jusqu'à consommation quasi totale du magnésium, puis on dilue le milieu réactionnel avec du tétrahydrofurane anhydre (150 ml). On additionne le magnésien ainsi obtenu en 20 minutes à une solution agitée à -78 °C d'oxalate de diéthyle (10,8 ml; 80 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (75 ml). On maintient l'agitation à -78 °C ± 5°C durant 30 minutes puis on laisse 20 remonter la température à -10 °C en 1,5 heures. On ajoute une solution de chlorure d'ammonium 1/2 saturée (300 ml). La phase organique séparée est à nouveau lavée avec une solution de chlorure d'ammonium 1/2 saturée (300 ml) puis concentrée sous pression réduite. Chaque phase aqueuse est contre-extraiet par de l'éther diéthylique (2 x 300 ml). Le concentré et les 2 phases éthérées sont rassemblés, lavés avec une solution de chlorure de sodium saturée (300 ml), séchés sur sulfate de magnésium, puis concentrés sous pression réduite. On distille le produit brut (15 g) au four boule à boule, on obtient ainsi un liquide incolore (10,3 g; 70 %). L' α-cétoester intermédiaire obtenu présente les caractéristiques suivantes:



IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2790; 2916; 1725; 1068.

RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

5 5.08 (1H, t, J = 7.2, HC=); 4.32 (2H, q, J = 7.1, OCH<sub>2</sub>); 2.86 (2H, t, J = 7.2, CH<sub>2</sub>CO); 2.32 (2H, q, J = 7.2, CH<sub>2</sub>-C=); 1.68 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.62 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.37 (3H, t, J = 7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 2°) Préparation du composé cité en titre

A une solution agitée à -78°C de bis-(triméthylsilylamide) de lithium commerciale (7,5 ml; 1M dans le tétrahydrofurane; 7,5 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (7,5 ml), on ajoute en 1 minute de l'acétate de méthyle anhydre (0,6 ml; 7,5 mmol), et on laisse se poursuivre la réaction 20 minutes à -78 ± 5°C. La solution d'acétate de méthyle lithié ainsi obtenue est additionnée en 5 minutes à une solution agitée à -78°C de 2-oxo-6-méthylhept-5-enoate d'éthyle préparé ci-dessus (480 mg; 2.6 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 ml). On laisse la réaction se poursuivre 30 minutes à -78 ± 5°C. Après contrôle par CCM, on retire le bain réfrigérant et on ajoute une solution de chlorure d'ammonium 1/2 saturée (10 ml). La phase organique séparée est à nouveau lavée avec une solution de chlorure d'ammonium 1/2 saturée (10 ml) puis concentrée sous pression réduite. Chaque phase aqueuse est contre-extraiet par de l'éther diéthylique (2 x 10 ml). Le concentré et les 2 phases éthérrées sont rassemblés, lavés avec une solution de chlorure de sodium saturée (10 ml), séchés sur sulfate de magnésium, puis concentrés sous pression réduite. La purification du produit brut (1,13 g) par chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (38 g) (éluant: cyclohexane / acétate d'éthyle; 85/15) permet d'obtenir une huile incolore (482 mg; 72%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3508; 2969; 2919; 1732; 1438; 1193.

30

RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

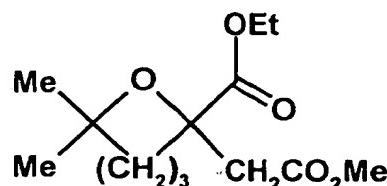
5.05 (1H, t, J = 7.1, HC=); 4.27 (2H, q, J = 7.1, OCH<sub>2</sub>); 3.70 (1H, s, OH); 3.68

(3H, s, OCH<sub>3</sub>); 2.92 et 2.70 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 16.1, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 2.12 (1H, m); 1.88 (1H, m); 1.72 (2H, m); 1.67 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.58 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.31 (3H, t, J = 7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

5

### Exemple 2

**Préparation du 2-méthoxycarbonylméthyl-2-hydroxy-6,6-diméthyl-2-tétrahydropyrane carboxylate d'éthyle ou *anhydrohomoharringtonate d'éthyle*:**



#### **1°) Méthode A**

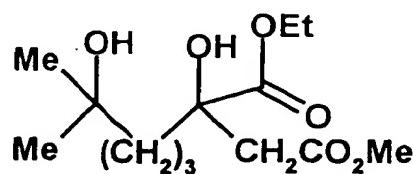
A une solution agitée de l'ester éthylénique issu de l'exemple 1 (2.8 g; 10,8 mmol) dans le toluène (30 ml), on ajoute de l'acide *p*-toluènesulfonique (2,06 g; 10,8 mmol) et on porte le mélange à 65°C. Après 5 heures de réaction à 65°C, le mélange est ramené à température ambiante, hydrolysé par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée (50 ml). La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3 x 50 ml), les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de chlorure de sodium saturée (100 ml), séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées sous pression réduite. La purification du produit brut (2,8 g) par chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (110 g) (éluant: cyclohexane / éther diéthylique; 95/5) permet d'obtenir 1,94 g (69%) d'une huile jaune pâle. Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

**RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):**

4.21 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.64 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 2.85 et 2.60 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 14.0, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 2.30 (1H, dt, J = 13.3 et 3.7); 1.87 (1H, qt, J = 13.8 et 3.6); 1.62 (1H, m); 1.51 (2H, m); 1.43 (1H, m); 1.31 (3H, t, J = 7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.22 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.13 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**2°) Méthode B**

A une solution agitée de l'ester éthylénique issu de l'exemple 1 (50 mg; 0,19 mmol) dans le méthanol (0,5 ml), on ajoute de l'acide chlorhydrique 1N (0,5 ml) et on porte le mélange à 50°C. Après 15 heures de réaction on dilue le milieu avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. La purification du produit brut (32 mg) par chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (2,2 g) (éluant: dichlorométhane pur puis dichlorométhane / méthanol; 9/1) permet d'obtenir 20 mg (37%) du diol attendu. Le composé intermédiaire obtenu présente les caractéristiques suivantes:



**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3490; 2966; 1731; 1193; 1177; 1152.

- 15 **RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) ( δ ppm, J Hz):**  
 4.28 (2H, q, J = 7.2, OCH<sub>2</sub>); 3.75 (1H, s, OH); 3.68 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 2.93 et 2.69 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 16.2, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 1.70 (2H, m); 1.53 (1H, m); 1.44 (1H, m); 1.30 (3H, t, J = 7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.20 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.19 (3H, s, CH<sub>3</sub>).
- 20 A une solution du diol préparé ci-dessus (19 mg; 0,069 mmol) dans du 1,2-dichloroéthane (1,4 ml), on ajoute du chlorure de zinc anhydre (10 mg; 0,069 mmol) et on porte le mélange à 80 °C. Après 1,5 heures à 80 °C, le mélange est ramené à température ambiante, lavé à l'eau puis avec une solution de chlorure de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite pour donner 7 mg (40%) de diester cyclique ayant les mêmes caractéristiques que celui isolé dans la méthode A.
- 25

30

**3°) Méthod C**

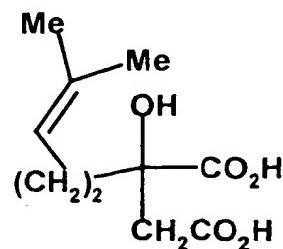
On solubilise l'ester éthylénique issu de l'exemple 1 (400 mg; 1,55 mmol) dans un mélange d'acide formique (4 ml) et d'eau (4 ml). Après 15 heures d'agitation à 50°C, on concentre sous pression réduite l'acide formique, on lave le résidu avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%. La phase aqueuse est extraite 3 fois par du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium puis concentrées sous pression. La purification du produit brut (375 mg) par chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (16 g) (éluant: dichlorométhane puis dichlorométhane/ méthanol 98/2) permet d'obtenir 235 mg (55%) le diol sous forme d'une huile jaune pâle ayant les mêmes caractéristiques que dans la méthode B.

La cyclisation du diol obtenu réalisée avec le chlorure de zinc dans les mêmes conditions que dans l'exemple 2 méthode B ci-dessus conduit au diester cyclique ayant les mêmes caractéristiques que celui isolé dans la méthode A.

15

### Exemple 3

Préparation de l'acide 2-carboxyméthyl-2-hydroxy-6-méthylhept-5-èneïque ou acide O-déméthyl-6-désoxy-5,6-déshydrohomoharringtonique:



A une solution agitée de l'ester éthylénique issu de l'exemple 1 (10,95 g; 42 mmol) dans le méthanol (300 ml), on ajoute une solution de potasse (14,2 g; 252 mmol) dans l'eau (170 ml), on porte le mélange au reflux. Après 1,5 heures de réaction le mélange est ramené à température ambiante et concentré sous pression réduite afin d'éliminer le méthanol. On reprend le résidu avec de l'eau (10 ml) et on extrait par de l'éther diéthylique (250 ml). On acidifie la phase aqueuse à PH=1 avec de l'acide chlorhydrique 10% et on extrait par de l'éther diéthylique (3 x 250 ml). Les 3 phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite, puis sous vide

poussé pour donner un solide blanc (8,66 g; brut; 95 %). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3500; 3019; 2966; 2931; 1716; 1691; 1656; 1219; 1199; 1111.

5

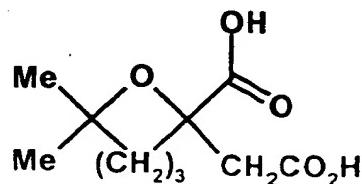
$\text{RMN } ^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

5.06 (1H, t,  $J = 6.9$ , HC=); 3.04 et 2.78 (2H, 2d,  $J_{AB} = 17.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2.25 - 1.20 (4H, m,  $2\text{CH}_2$ ); 1.67 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1.60 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

10

#### Exemple 4

Préparation de l'acide 2-carboxyméthyl-6,6-diméthyl-2-tétrahydro-pyranecarboxylique ou acide O-déméthylanhydrohomoharringtonique:



#### 1°) Méthode A

A une solution agitée du diester cyclique issu de l'exemple 2 (1,94 g; 7,5 mmol) dans l'éthanol (75 ml), on ajoute une solution de potasse (4,2 g; 75 mmol) dans l'eau (45 ml) et on porte le mélange au reflux. Après 5 heures de réaction, le mélange est ramené à température ambiante et concentré sous pression réduite afin d'éliminer l'éthanol. On reprend le résidu avec de l'eau (10 ml) et on extrait par de l'éther diéthylique (2 x 50 ml). On acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 2N (~35 ml) et on extrait par de l'éther diéthylique (3 x 50 ml) en saturant la phase acide avec du chlorure de sodium. Les 3 phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de chlorure de sodium saturée (2 x 100 ml), séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite, puis sous vide poussé pour donner une huile jaune pâle (1,6 g brut; 98%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2974; 2941; 1709; 1215.

**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) (δ ppm, J Hz):**

3.01 et 2.95 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 1.89 (1H, m); 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ );  
1.58 (3H, m); 1.31 (6H, s,  $2\text{CH}_3$ ).

**5 2°) Méthode B**

A une solution du diacide éthylénique issu de l'exemple 3 (50 mg; 0,23 mmol) dans du toluène anhydre (500 µl), on ajoute du chlorure de zinc (6 mg; 0,04 mmol) et on porte le mélange à 80°C. Après 15 heures d'agitation à 80°C, le mélange est ramené à température ambiante, hydrolysé par une solution 10 d'acide chlorhydrique à 10%. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 fois). Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite pour donner un solide jaune pâle (38 mg brut; 76%) dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit issu de la méthode A.

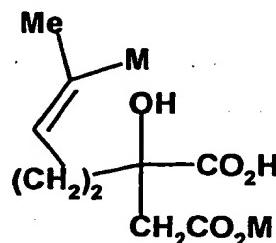
15

**3°) Méthode C**

Le diacide éthylénique issu de l'exemple 3 (50 mg; 0,23 mmol) est solubilisé par de l'acide formique (500 µl) et de l'eau (500 µl). On porte la solution à 20 60°C. Après 3 heures de réaction à 60°C, le mélange est ramené à température ambiante et on concentre sous pression l'acide formique. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 fois). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite pour donner un solide jaune 25 pâle (50 mg brut; 100%) dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit issu de la méthode A.

**Exemple 5**

30

**Préparation de l'acide 2-méthoxycarbonylméthyl-2-hydroxy-6-méthylhept-5-enoïque ou acide 6-désoxy-5,6-déshydrohomoharringtonique:**

Le diacide éthylénique issu de l'exemple 3 (500 mg; 2,3 mmol) est solubilisé par une solution commerciale du complexe trifluorure de bore-méthanol dans le méthanol (4,5 ml; BF<sub>3</sub> ~ 12% en poids). Après 16 heures d'agitation à 18 ± 5°C, on verse avec précaution le mélange réactionnel sur une solution 5 d'hydrogénocarbonate de sodium saturée (50 ml). Après un lavage à l'éther diéthylique (50 ml), on acidifie la phase aqueuse à PH=1 par de l'acide chlorhydrique 2N et on extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 50 ml). Les 3 phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite, puis sous vide poussé pour donner une 10 huile épaisse jaune (310 mg brut; 58%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>): 3483, 2954, 1731, 1197, 1173.

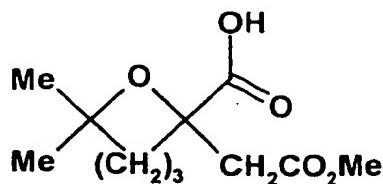
15 RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):

5.06 (1H, m, HC=); 4.12 (2H, s large, CO<sub>2</sub>H + OH); 3.73 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 2.99 et 2.74 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 16.7, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 2.16 (1H, m); 1.98 (1H, m); 1.85 - 1.60 (4H, m); 1.67 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.60 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

20

### Exemple 6

Préparation de l'acide 2-méthoxycarbonylméthyl-6,6-diméthyl-2-tétrahydro-pyranecarboxylique ou acide anhydrohomoharringtonique:



25

#### 1°) Préparation à partir du diacide cylique

Le diacide cyclique issu de l'exemple 4 (1,6 mg; 7,4 mmol) est solubilisé par un solution commerciale du complexe trifluorure de bore-méthanol dans le 30 méthanol (15,5 ml; BF<sub>3</sub> ~ 12% en poids). Après 15 heures d'agitation à 18 ± 5°C, on verse avec précaution le mélange réactionnel sur une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée (50 ml). Après lavage à l'éther

diéthylique ( $2 \times 50$  ml) (voir préparation annexe ci-après), on acidifie la phase aqueuse à  $\text{PH}=1$  par de l'acide chlorhydrique 2N ( $\sim 15$  ml) et on extrait avec de l'éther diéthylique ( $3 \times 75$  ml) que l'on lave séparément par une solution de chlorure de sodium saturée (75 ml). Les 3 phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite, puis sous vide poussé pour donner une huile jaune (1,17 g brut; 69%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 2974; 2951; 1740; 1718; 1437.

10

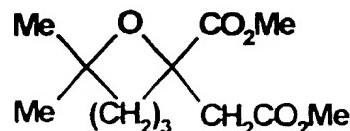
**RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):**

3.70 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.03 et 2.98 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.1$ , CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 1.82 (1H, m); 1.74 (3H, m); 1.62 (1H, m); 1.48 (1H, m); 1.31 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.26 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

15

### Préparations annexes:

#### a) obtention du diester



Les deux 2 phases organiques des lavages ci-dessus sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite. On 20 isole ainsi un mélange (396 mg) de diester et de monoester. On reprend ce mélange par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée, que l'on extrait avec de l'éther diéthylique. Après séchage et concentration sous pression réduite, on obtient le diester méthylique (292 mg; 17%) sous forme d'huile. Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

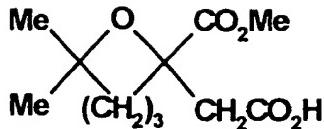
25

**RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):**

3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.65 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 2.85 et 2.61 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.1$ , CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 1.85 (1H, m); 1.62 (1H, m); 1.50 (2H, m); 1.43 (1H, m); 1.21 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.11 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

30

**b) Obt nition du régi -hémi- st r mono saponification du di ster ci-dessus**



A une solution du diester cyclique ci-dessus (285 mg; 1,17 mmol) dans le méthanol (11 ml), on ajoute une solution de potasse (654 mg; 11,66 mmol) dans l'eau (7 ml).

- Le mélange est agité à température ambiante durant 30 minutes. On concentre 5 le méthanol sous pression réduite puis on reprend le résidu avec de l'eau (7 ml) et on extrait par de l'éther diéthylique. On acidifie la phase aqueuse à PH=1 avec de l'acide chlorhydrique à 10% et on extrait 3 fois par de l'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite.
- 10 La purification du produit brut (236 mg) par chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (6,5 g) (éluant: dichlorométhane/ méthanol 95/5) permet d'obtenir 220 mg (82%) d'un solide jaune pâle. Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:
- 15 IR (pastille KBR) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3421; 2960; 2929; 1744; 1705; 1209.

RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

- 3.76 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 2.76 et 2.67 (2H, 2d,  $J_{AB} = 15.3$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2}$ ); 2.36 (1H, m,  $J_{AB} = 13.7$ ,  $J_{3,4} = 3.5$ ,  $J_{3,5} = 1.2$ , H-3<sub>eq</sub>); 1.85 (1H, m,  $J_{AB} \sim J_{\text{ax-ax}} = 14.0$ ,  $J_{\text{ax-eq}} = 3.7$ , 20 H-4<sub>ax</sub>); 1.67 (1H, m,  $J_{AB} = 14.1$ ,  $J_{4,3,5} = 3.9$ , H-4<sub>eq</sub>); 1.59 (1H, m,  $J_{AB} = 13.4$ ,  $J_{5,4} = 3.6$ ,  $J_{5,3} = 1.0$ , H-5<sub>eq</sub>); 1.49 (1H, m,  $J_{AB} \sim J_{\text{ax-ax}} = 13.2$ ,  $J_{\text{ax-eq}} = 4.0$ , H-3<sub>ax</sub>); 1.42 (1H, m,  $J_{AB} \sim J_{\text{ax-ax}} = 13.2$ ,  $J_{\text{ax-eq}} = 4.5$ , H-5<sub>ax</sub>); 1.33 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 25 2°) Préparation à partir de l'hémiester éthylénique

- A une solution agitée de l'hémiester éthylénique issu de l'exemple 5 (4,6 g; 20 mmol) dans le toluène (125ml), on ajoute de l'acide *p*-toluènesulfonique (3,8 g; 20 mmol) et on porte le mélange à 65°C. Après 5 heures de réaction à 65°C, le mélange est ramené à température ambiante, hydrolysé par une solution 30 d'hydrogénocarbonate de sodium saturée (100 ml). La phase aqueuse est lavée par de l'éther diéthylique (2 x 100 ml) (afin d'éliminer le diester formé au cours de la réaction). On écarte ces phases organiques. La phase aqueuse est acidifiée à PH=1 avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. On sature en chlorure de sodium puis on extrait par de l'éther diéthylique (3 x 100 ml). Les

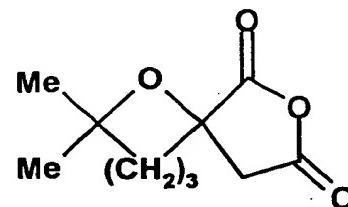
phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de chlorure de sodium saturée (100 ml), séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées sous pression réduite.

La purification du produit brut (3,9 g) par chromatographie sur gel de silice 15-  
5 40 µm (160 g) (éluant: dichlorométhane / méthanol; 99/1) permet d'obtenir 3,1  
g (67%) d'une huile jaune. Les caractéristiques du produit obtenu sont  
identiques à celles du produit obtenu ci-dessus.

### Exemple 7

10

#### Préparation du anhydride cyclique de l'acide 2-carboxyméthyl-2-hydroxy-6-méthylhept-5-èneïque



15 Le diacide cyclique issu de l'exemple 4 (245 mg; 1,1 mmol) est solubilisé par de l'anhydride acétique (4 ml). Après 16 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, repris dans du toluène et concentré à nouveau, puis placé sous vide poussé. On obtient une huile épaisse jaune (189 mg brut; 84%). Le composé obtenu présente les  
20 caractéristiques suivantes:

IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2976; 2951; 1732; 1188; 1170

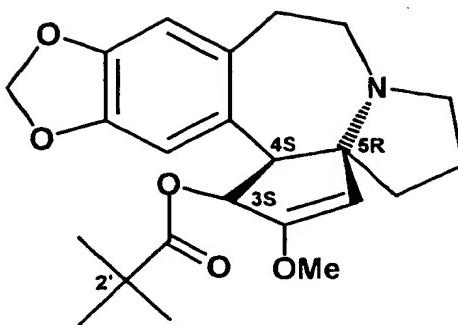
RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

25 3.02 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 1.98 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ); 1.8 - 1.5 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ); 1.31 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1.22 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### Ex ample 8

30

#### Préparation du pivalat de (-)-céphalotaxyle:



### 1°) Méthode via l'anhydride mixte

A une solution à température ambiante d'acide pivalique (100 mg; 0,98 mmol) dans le toluène anhydre (2 ml), on ajoute de la triéthylamine (séchée sur potasse)(138 µl; 0,98 mmol) et du chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle (153 µl; 0,98 mmol). Au bout de 1,5 heures d'agitation à  $18 \pm 5$  °C (on contrôle la disparition de l'acide de départ par Infra-Rouge), on ajoute la 4-diméthylaminopyridine (139 mg; 1,14 mmol) et on laisse agir 5 minutes avant d'ajouter la céphalotaxine (103 mg; 0,33 mmol). Après 15 heures d'agitation à  $18 \pm 5$  °C, le milieu réactionnel, filtré sur papier, est repris par de l'éther diéthylique (5 ml), lavé à l'eau (5 ml), puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (5 ml), relavé à l'eau (5 ml), séché sur sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite.

La chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (éluant: dichlorométhane / méthanol; 98/2) du résidu permet d'isoler un solide (130 mg; 93%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):**

6.60 (1H, s, H-17\*); 6.58 (1H, s, H-14\*); 5.84 et 5.83 (2H, 2d,  $J_{\text{AB}} = 1.5$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.83 (1H, d, H-3); 5.02 (1H, s, H-1); 3.77 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.6$ , H-4); 3.69 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.21 (1H, m,  $J_{\text{AB}} = 14.0$ ,  $J = 12.5, 7.8$ , H-11b); 3.09 (1H, m, H-8a); 2.94 (1H, td,  $J = 11.5, 7.1$ , H-10a); 2.57 (2H, m, H-8b + H-10b); 2.35 (1H, dd,  $J_{\text{AB}} = 14.5$ ,  $J = 6.9$ , H-11a); 2.03 (1H, td,  $J_{\text{AB}} = 12.1$ ,  $J = 9.7$ , H-6<sub>A</sub>); 1.89 (1H, m,  $J_{\text{AB}} = 12.1$ ,  $J = 7.9, 4.0$ , H-6<sub>B</sub>); 1.75 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7); 0.83 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

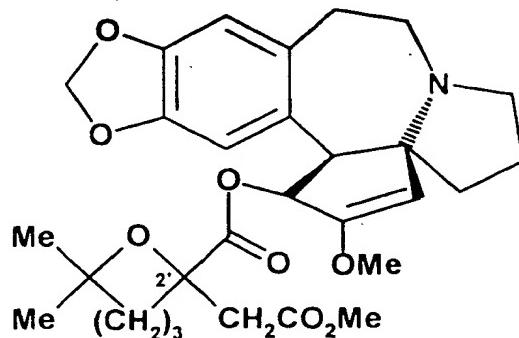
### 2°) Méthod à la DCC

A une solution sous atmosphère inerte à température ambiante d'acide pivalique (50 mg; 0,49 mmol) dans le toluène anhydre (2 ml), on ajoute de la

1,3-dicyclohexylcarbodiimide (130 mg; 0,63 mmol). Après avoir laissé 10 minutes sous agitation, on ajoute de la céphalotaxine (50 mg; 0,16 mmol) et de la pyrrolidinopyridine (24 mg; 0,16 mmol). La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane / méthanol; 8/2). Après 2 heures d'agitation à 18 ± 5 °C, puis 15 heures à 50°C, on filtre le milieu réactionnel sur fritté. Le gâteau est lavé par du toluène (5 ml) et le filtrat est concentré sous pression réduite. La chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (3 g) (éluant: dichlorométhane / méthanol; 9/1) du résidu (130 mg) permet d'isoler un solide blanc (36 mg; 57%). Les caractéristiques du produit obtenu sont identiques à celles décrites dans la méthode via l'anhydride mixte ci-dessus.

#### Exemple 9

Préparation du 2-méthoxycarbonylméthyl-6,6-diméthyl-2-tétrahydropyrane carboxylate de (-)-céphalotaxyle ou 15 anhydrohomoharringtonine et du 2-céphalotaxyloxy-carbonylméthyl-6,6-diméthyl-2-tétrahydropyrane carboxylate de méthyle, à partir de l'anhydride cyclique de l'exemple 7:



A une solution à température ambiante de l'anhydride issu de l'exemple 7 (50 mg; 0,24 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (0,5 ml), on ajoute successivement de la pyridine (250 µl; 3,1 mmol), de la pyrrolidinopyridine (10 mg; 0,07 mmol) et de la céphalotaxine (76,4 mg; 0,24 mmol). Après 48 heures d'agitation à 18 ± 5°C, on ajoute successivement de la 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (100 mg; 0,48 mmol), du méthanol (60 µl; 1,5 mmol), 20 de la pyrrolidinopyridine (10 mg; 0,07 mmol) et du toluène (1 ml). Après 24 heures d'agitation à 18 ± 5°C et contrôle par CCM, on filtre le mélange réactionnel et on élimine les solvants sous pression réduite. La chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (éluant: dichlorométhane /

méthanol; 99/1) du résidu permet d'isoler 12 mg du produit cherché (deux diastéréoisomères) contaminé par le régioisomère\* d'ouverture de l'anhydride (deux diastéréoisomères). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

5

**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )(  $\delta$  ppm, J Hz):**

6.61 (1H, s, H-17\*); 6.57 (1H, s, H-14\*); 5.91 ( $J_{3-4} = 9.8$ ) et 5.84 (2H, 2d, H-3);  
 5.84 et 5.79 (2d,  $J_{AB} = 1.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.84 et 5.82 (2d,  $J_{AB} = 1.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.04  
 et 5.01 (1H, 2s, H-1); 3.79 et 3.78 (1H, 2d,  $J_{4-3} = 9.6$ , H-4); 3.70 et 3.65 (3H, 2s,  
 10  $\text{OCH}_3$ ); 3.59 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.15 (1H, m, H-11 $\square$ ); 3.09 (1H, m, H-8 $\square$ ); 2.94 (1H,  
 m, H-10 $\square$ ); 2.58 (2H, m, H-8 $\square$  + H-10 $\square$ ); 2.37 (1H, m, H-11 $\square$ ); 2.16 et 1.81 (2d,  
 $J_{AB} = 14.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2.13 et 1.66 (2d,  $J_{AB} = 14.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2.02 (1H, m, H-6<sub>A</sub>);  
 1.88 (1H, m, H-6<sub>B</sub>); 1.75 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7); 1.8 - 1.2 (6H, m, 3 $\square\text{CH}_2$ ); 1.11 et 1.02  
 (2s, 2 $\square\text{CH}_3$ ); 1.10 et 1.04 (2s, 2 $\square\text{CH}_3$ ).

15

\*Le composé ci-dessus a aussi été obtenu dans les conditions suivantes:

A une solution sous atmosphère inerte à température ambiante de l'hémiester issu de l'exemple 6 méthode C (100 mg; 0,43 mmol) dans le toluène anhydre (1 ml), on ajoute de la 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (120 mg; 0,58 mmol).

20 Après avoir laissé 5 minutes sous agitation, on ajoute de la céphalotaxine (45 mg; 0,14 mmol) et de la pyrrolidinopyridine (21 mg; 0,14 mmol). La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane / méthanol; 9/1). Après 45 minutes d'agitation à 35 °C puis 15 heures d'agitation à 8 °C, on filtre le milieu réactionnel. Le gâteau est lavé par du toluène (5 ml) et le filtrat est concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (4 g)(éluant: dichlorométhane / méthanol; 98/2) du résidu permet d'isoler 23 mg (30%) du produit cherché. Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

30 **RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )(  $\delta$  ppm, J Hz):**

6.61 et 6.58 (1H, 2s, H-17\*); 6.57 et 6.53 (1H, 2s, H-14\*); 5.89 et 5.86 (2d,  $J_{AB} = 1.5$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.87 et 5.85 (2d,  $J_{AB} = 1.5$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.76 (1H, d,  $J_{3-4} = 9.4$ , H-3); 5.02 (1H, 2s, H-1); 3.73 et 3.72 (1H, 2d,  $J_{4-3} = 9.4$ , H-4); 3.70 et 3.68 (3H,  
 25 2s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.69 et 3.65 (3H, 2s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.15 (1H, m, H-11 $\square$ ); 3.07 (1H, m, H-8 $\square$ ); 2.90 (1H, m, H-10 $\square$ ); 2.74 et 1.95 (2d,  $J_{AB} = 15.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2.56 (2H, m,  
 30 H-8 $\square$  + H-10 $\square$ ); 2.33 (1H, m, H-11 $\square$ ); 2.28 et 2.23 (2d,  $J_{AB} = 15.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ );  
 2.16 (m, H-3'<sub>eq</sub>); 1.97 (1H, m, H-6<sub>A</sub>); 1.9 - 1.1 (5H, m,  $\text{CH}_2$ ); 1.86 (1H, m, H-6<sub>B</sub>);

1.73 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7); 1.14 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.03 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

### Exemple 10

5

Préparation du 2-méthoxycarbonylméthyl-6,6-diméthyl-2-tétrahydropyrane carboxylate de (-)-céphalotaxyle ou anhydrohomoharringtonine, à partir de l'acide tétrahydropyranecarboxylique de l'exemple 6:

10

### FORMULE DE L'EXEMPLE 9

#### 1°) Méthode via l'anhydride mixte

15 A une solution à température ambiante de l'hémiester issu de l'exemple 6 (50 mg; 0,22 mmol) dans le toluène anhydre (1 ml), on ajoute de la triéthylamine (séchée sur potasse)(29,4 µl; 0,22 mmol) et du chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle (32,7 µl; 0,22 mmol). Au bout de 20 heures d'agitation à 25 °C (on contrôle la disparition de l'acide de départ par Infra-Rouge), on ajoute 20 la 4-diméthylaminopyridine (29 mg; 0,24 mmol) et on laisse agir 5 minutes avant d'ajouter la céphalotaxine (16,5 mg; 0,05 mmol). Après 24 heures d'agitation à 25°C, le milieu réactionnel, filtré sur papier, est repris par de l'éther diéthylique (5 ml), lavé à l'eau (5 ml), puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (5 ml), relavé à l'eau (5 ml), séché sur sulfate 25 de magnésium et concentré sous pression réduite. La chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (éluant: dichlorométhane / méthanol; 98/2) du résidu permet d'isoler un mélange des deux diastéréoisomères (16 mg; 56%). Les caractéristiques du produit obtenu sont identiques à celles décrites dans l'exemple 9.

30

#### 2°) Méthode à la DCC

35 A une solution sous atmosphère inerte à température ambiante de l'hémiester issu de l'exemple 6 (100 mg; 0,43 mmol) dans le toluène anhydre (1 ml), on ajoute de la 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (180 mg; 0,87 mmol). Après avoir laissé 10 minutes sous agitation, on ajoute de la céphalotaxine (165 mg; 0,52

mmol) et de la pyrrolidinopyridine (77 mg; 0,52 mmol). La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane / méthanol; 9/1). Après 18 heures d'agitation à 18 ± 5°C, on reprend le milieu réactionnel par de l'éther diéthylique et on filtre sur fritté. Le gâteau est lavé par de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont lavées par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium 10%, par de l'eau, séché sur sulfate de magnésium, puis concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (9 g) (éluant: dichlorométhane / méthanol; 98/2) du résidu permet d'isoler un solide (110 mg; 48%). Les caractéristiques du produit obtenu sont identiques à celles décrites dans l'exemple 9.

### Exemple 11

15 Préparation du (2R'S')-2-méthoxycarbonylméthyl-6,6-diméthyl-2-tétrahydropyrane carboxylate de (-)-céphalotaxyle ou anhydrohomoharringtonine, à partir de l'acide éthylénique de l'exemple 6:

### 20 FORMULE DE L'EXEMPLE 9

#### 1°) Méthode A: Anhydride mixte Couplage Cyclisant

A une solution à température ambiante de l'acide éthylénique issu de l'exemple 5 (50 mg; 0,22 mmol) dans le toluène anhydre (1 ml), on ajoute du chlorure de 25 2,4,6-trichlorobenzoyle (34 µl; 0,22 mmol) et de la triéthylamine (séchée sur potasse)(29 µl; 0,22 mmol). Au bout de 30 minutes d'agitation (on contrôle la disparition de l'acide de départ par Infra-Rouge), on ajoute la 4-diméthylaminopyridine (30 mg; 0,25 mmol) et on laisse agir 5 minutes avant d'ajouter la céphalotaxine (31 mg; 0,1 mmol). Après 65 heures d'agitation à 18 30 ± 5°C, le milieu réactionnel, filtré sur papier, est repris par de l'éther diéthylique (5 ml), lavé à l'eau (5 ml), puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (5 ml), relavé à l'eau (5 ml), séché sur sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite. La chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (éluant: dichlorométhane / méthanol; 98/2) du résidu permet d'isoler un mélange 40/60 de deux diastéroisomères (46 mg; 96%). Les caractéristiques 35 du produit obtenu sont identiques à celles décrites dans l'exemple 9.

## 2°) Méthode B: DCC Couplage Cyclisant

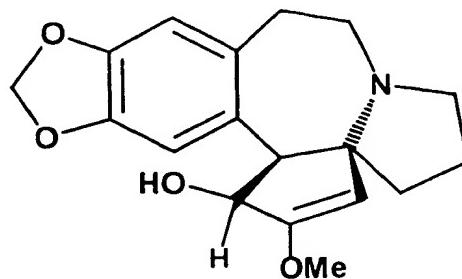
A une solution sous atmosphère inerte à température ambiante de l'acide éthylénique issu de l'exemple 5 (50 mg; 0,22 mmol) dans le toluène anhydre (2 ml), on ajoute de la 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (270 mg; 1,31 mmol).

- 5 Après avoir laissé 5 minutes sous agitation, on ajoute de la céphalotaxine (70 mg; 0,22 mmol) et de la pyrrolidinopyridine (32 mg; 0,22 mmol). La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane / méthanol; 9/1). Après 65 heures d'agitation à  $18 \pm 5^\circ\text{C}$ , on filtre le milieu réactionnel sur fritté. Le gâteau est lavé par du toluène (5 ml) et le filtrat est concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice 15-40  $\mu\text{m}$  (7 g) (éluant: dichlorométhane / méthanol; 98/2) du résidu permet d'isoler un solide (40 mg; 35%). Les caractéristiques du produit obtenu sont identiques à celles décrites dans l'exemple 9.

15

## Exemple 12

### Préparation de la (-) céphalotaxine purifiée à partir d'un extrait alcaloïdique total de *Cephalotaxus sp*



- 20 1°) Isolement l'extrait alcaloïdique total:

A des feuilles fraîches de *Cephalotaxus sp* broyées (10 Kg) et placées dans un conge en inox, on ajoute du méthanol technique (20 l) et on laisse macérer. Après 65 heures, on transvase le contenu du conge dans un percolateur et on récupère un premier percolat (10 l). Après ajout de méthanol technique (3 x 10 l), on récupère au total 50 litres de solution percolée que l'on filtre sur fritté porosité 3. On concentre le filtrat au dixième et on acidifie par une solution d'acide tartrique à 6 %. On lave la phase aqueuse par du dichlorométhane technique (5 x 5 l) afin d'épuiser les composés apolaires (graisses, chlorophylle) (on casse les émulsions formées au cours de ces extractions par filtration).

- 25 On basifie à PH=9 la phase aqueuse acide par une solution
- 30

ammoniacale 2,5% puis on l'extract par du dichlorométhane technique préalablement distillé (5 x 5 l). Après élimination des solvants sous pression réduite on récupère l'extrait alcaloïdique total (24,5 g; titrant 71 % en céphalotaxine en HPLC).

5

**2°) Isolement de la (-)-céphalotaxine à partir de l'extrait alcaloïdique total:**

On prépare une solution aqueuse composée d'un mélange triéthylamine / eau distillée (1,55 / 1000) ajustée à PH=3 par de l'acide orthophosphorique 85%. On solubilise un extrait alcaloïdique total (27 g; titrant 71,5% en céphalotaxine en 10 HPLC) dans la solution PH=3 (250 ml) (les gommes insolubles peuvent être reprise par la solution PH=3 et de l'acide orthophosphorique 85%). On regroupe les solutions et on les filtre. On effectue une séparation chromatographique sur colonne LC80 PROCHROM chargée de phase inverse (C18-100-15sp) (1 kg) (éluant: solution aqueuse PH=3 préparé comme ci-dessus). On rassemble les fractions intéressantes (contrôle des fractions par 15 HPLC) et on basifie jusqu'à PH=9 par une solution ammoniacale 2,5%. Après extraction au dichlorométhane (4 x 400 ml), on sèche les phases organique rassemblées et on concentre sous pression réduite. On obtient la (-)-céphalotaxine sous forme de cristaux blanc (18 g; pureté HPLC 99,3 %; titre 20 94,2 %). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

$[\alpha]_D^{20}$ : -174,1 (c = 0,20; CHCl<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$  ppm, J Hz):**

6.68 (1H, s, H-17\*); 6.65 (1H, s, H-14\*); 5.91 et 5.90 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 1.5, 25 OCH<sub>2</sub>O); 4.93 (1H, s, H-1); 4.77 (1H, dd, J<sub>3-4</sub> = 9.4, J<sub>3-OH</sub> = 3.4, H-3); 3.73 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.68 (1H, d, J<sub>4-3</sub> = 9.4, H-4); 3.35 (1H, m, J<sub>AB</sub> = 14.3, J = 12.2 et 7.9, H-11□); 3.08 (1H, m, J = 9.1 et 4.9, H-8α); 2.92 (1H, td, J = 11.6 et 7.1, H-10α); 2.59 (2H, m, H-8α + H-10α); 2.35 (1H, dd, J<sub>AB</sub> = 14.4, J = 6.9, H-11α); 2.02 (1H, 30 td, J<sub>AB</sub> = 12.1, J = 9.7, H-6<sub>A</sub>); 1.87 (1H, m, J<sub>AB</sub> = 12.1, J = 7.9 et 4.4, H-6<sub>B</sub>); 1.74 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7); 1.62 (1H, d, J<sub>3-OH</sub> = 3.5, 3-OH).

**Exemple 13**

35 **Préparation d l'alcoolat lithé de la (-) céphalotaxin (piégé sous form d'un dérivé 3-O-acétylé)**

**1°) Méthode au butyllithium**

A une solution de (-) céphalotaxine (200 mg; 0,63 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (6,8 ml), on ajoute en 20 minutes une solution de butyl lithium commerciale (0,44 ml, 1,6 M dans l'hexane; 0,70 mmol). On 5 maintient le milieu réactionnel à -60°C pendant 20 minutes puis à -48°C pendant 30 minutes. On additionne, en 8 minutes, l'anhydride acétique (90 µl; 0,95 mmol). La solution est agitée 20 minutes à -48°C, 1 heure à 0°C et est traitée par une solution de chlorure d'ammonium saturée (5 ml). Le milieu est 10 extrait par l'acétate d'éthyle (3 x 8 ml). Les phases organiques sont lavées avec une solution de chlorure de sodium saturée (15 ml), séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. La purification du produit brut par chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (6 g) (éluant: chlorure de méthylène/ méthanol 98/ 2) permet d'obtenir un solide blanc (60 mg, 26%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

15

**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):**

6.60 (1H, s, H-17\*); 6.57 (1H, s, H-14\*); 5.89 et 5.86 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.80 (1H, d,  $J_{3-4} = 9.3$ , H-3); 5.05 (1H, s, H-1); 3.77 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.4$ , H-4); 3.72 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.23 (1H, m,  $J_{AB} = 14.3$ ,  $J = 12.3$  et 7.9, H-11□); 3.08 (1H, m, H-8α); 2.92 (1H, td,  $J = 11.5$  et 7.1, H-10α); 2.57 (2H, m, H-8□ + H-10□); 2.36 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.4$ ,  $J = 7.0$ , H-11α); 2.02 (1H, td,  $J_{AB} = 12.1$ ,  $J = 9.7$ , H-6<sub>A</sub>); 1.88 (1H, m,  $J_{AB} = 12.1$ ,  $J = 8.0$  et 4.0, H-6<sub>B</sub>); 1.74 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7); 1.57 (3H, s, OAc).

25

**2°) Méthode au bis-(triméthylsilyl)amidure de lithium, LHDS**

Une solution de (-) céphalotaxine (200 mg; 0,63 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (6,8 ml) est traité à -40°C par une solution de bis-(triméthylsilylamide) de lithium commerciale (0,95 ml; 1M dans le tétrahydrofurane; 0,95 mmol).

30

Après 5 minutes, on ajoute l'anhydride acétique (90 µl; 0,95 mmol). Le mélange est agité à 0°C pendant 1 heure puis est traité selon la méthode décrite ci-dessus en 1°). Les caractéristiques du produit obtenu sont identiques à celles du produit obtenu ci-dessus en 1°).

35

**3°) Méthod au diisopropyl amidur d lithium, LDA**

A une solution de (-) céphalotaxine (200 mg; 0,63 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (6,8 ml), on ajoute en 20 minutes une solution de

lithium diisopropylamide commerciale (0,35 ml; 2 M dans le tétrahydrofurane; 0,70 mmol). On maintient le milieu réactionnel à -60°C pendant 20 minutes puis à -48°C pendant 30 minutes. On additionne, en 8 minutes, l'anhydride acétique (90 µl; 0,95 mmol). La solution est agitée 20 minutes à -48°C, 1 heure à 0°C puis est traitée selon la méthode décrite ci-dessus en 1°). Les caractéristiques du produit obtenu sont identiques à celles du produit obtenu ci-dessus en 1°).

10 **4°) Méthode à l'hydrure de sodium**

A du diméthylformamide fraîchement distillé (3 ml) on ajoute de l'hydrure de sodium (1,5 g). On refroidit la solution à 0°C et on ajoute la céphalotaxine (200 mg; 0,63 mmol) en solution dans le diméthylformamide (3 ml). A cette même température, l'anhydride acétique (90 µl; 0,95 mmol) est ajouté. On laisse la température remonter et on maintient l'agitation pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est traité à 0°C par de l'eau (3 ml) et est extrait à l'éther éthylique (3 x 5 ml). Les phases sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu présente les mêmes caractéristiques que celles obtenues ci-dessus (méthode au butyllithium)

**Exemple 14**

25 **Préparation du 2-méthoxycarbonylméthyl-6,6-diméthyl-2-tétrahydropyrane carboxylate de (-)-céphalotaxyle ou anhydrohomoharringtonine, via l'alcoolate lithien de la céphalotaxine:**

**FORMULE DE L'EXAMPLE 9**

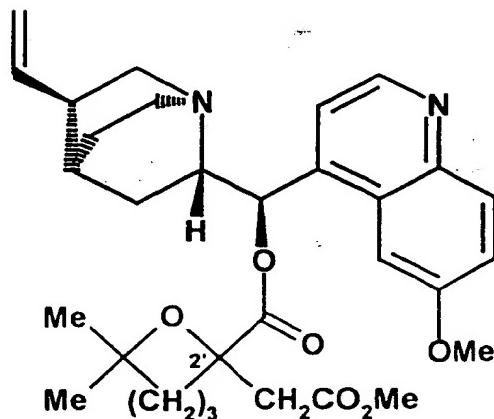
30 A une solution agitée à -50°C de l'énolate lithié de céphalotaxine préparé selon l'exemple 13 (158 mg; 0,5 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre. On additionne en 10 minutes l'anhydride mixte issu de l'exemple 10 (0,75 mmol). Après 30 minutes de réaction à -50 °C, puis 2 heures à 0°C, le mélange réactionnel est traitée par une solution de chlorure d'ammonium saturé (5 ml). Le milieu est extrait par l'acétate d'éthyle (3 x 10 ml). Les phases organiques sont lavées avec une solution de chlorure de sodium saturé (15 ml), séchées

sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite.

La purification du produit brut par chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (7 g) (éluant: chlorure de méthylène/ méthanol 98/ 2) permet d'obtenir un solide blanc (48 mg). Les caractéristiques du produit obtenu sont identiques à celles obtenues dans l'exemple 9.

### Exemple 15

**Préparation du mélange diastéréoisomérique de 2-méthoxycarbonylméthyl-6,6-diméthyl-2-tétrahydropyrane carboxylates de (-)-quinidyl, à partir de l'acide tétrahydropyanecarboxylique de l'exemple 6:**



#### **1°) Méthode A: Anhydride mixte**

A une solution à température ambiante de l'acide issu de l'exemple 6 (458 mg; 1,99 mmol) dans le toluène anhydre (8 ml), on ajoute du chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle (300 µl; 1,91 mmol) et de la triéthylamine (séchée sur potasse)(270 µl; 1,92 mmol). Au bout de 3 heures d'agitation (on contrôle la disparition de l'acide de départ par Infra-Rouge), on ajoute la 4-diméthylaminopyridine (352 mg; 2,88 mmol) et on laisse agir 5 minutes avant d'ajouter la quinine (936 mg; 2,88 mmol). Après 65 heures d'agitation à 18 ± 5°C, le milieu réactionnel, filtré sur papier, est repris par de l'éther diéthylique (15 ml), lavé à l'eau (15 ml), puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (15 ml), relavé à l'eau (15 ml), séché sur sulfate de magnésium et conc ntr' sous pression réduite. La chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (32 g)(éluant: dichlorométhane pur puis dichlorométhane / méthanol; 99/1) du résidu permet d'isoler un mélange 50/50

de deux diastéréoisomères (930 mg; 84%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) (  $\delta$  ppm, J Hz):**

- 5 8.73 (1H, m, H-2<sub>qn</sub>), 8.0 et 7.98 (1H, 2d, J = 9.2, H-8<sub>qn</sub>); 7.63 et 7.50 (1H, 2s larges); 7.45 (s large) et 7.39 (d, J = 4.5) (1H, H-3<sub>qn</sub>); 7.36 (1H, dd, J = 9.1 et 2.6, H-7<sub>qn</sub>); 6.50 (1H, s large); 5.89 (1H, m, =CH<sub>qn</sub>); 5.03 (2H, m, =CH<sub>2qn</sub>); 3.99 et 3.97 (3H, 2s, OCH<sub>3</sub>); 3.54 et 3.33 (3H, 2s larges, OCH<sub>3</sub>); 3.2 - 1.0 (m, 7xCH<sub>2</sub> + 3CH); 2.92 et 2.67 (2d,  $J_{AB}$  = 14.9, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 2.87 (d,  $J_{AB}$  = 14.8, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>);
- 10 1.17 et 0.99 (2s, 2□CH<sub>3</sub>); 1.03 et 0.42 (2s larges, 2□CH<sub>3</sub>).

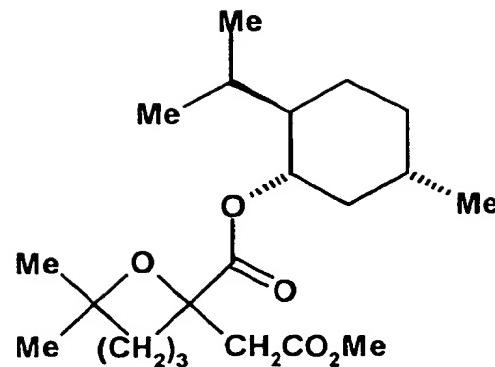
**2°) Méthode B: DCC**

- 15 A une solution sous atmosphère inerte à température ambiante d'acide tétrahydropyrancarboxylique de l'exemple 6 (200 mg; 0,87 mmol) dans le toluène anhydre (4 ml), on ajoute de la 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (239 mg; 1,16 mmol).  
Après avoir laissé 5 minutes sous agitation, on ajoute de la quinine (94 mg; 0,29 mmol) et de la pyrrolidinopyridine (43 mg; 0,29 mmol). La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane/ méthanol 9/1). Après 65 heures à 18 ± 5°C, on filtre le milieu réactionnel sur fritté. Le gâteau est lavé par du toluène (5 ml) et le filtrat est concentré sous pression réduite.  
La chromatographie du résidu sur gel de silice 15-40 µm (éluant: dichlorométhane/ méthanol 9/1) permet d'isoler un mélange 50/50 de deux diastéréoisomères (96 mg; 60 %). Les caractéristiques du produit obtenu sont identiques à celles décrites ci-dessus.
- 25

30

**Exemple 16**

**Préparation du 2-méthoxycarbonylméthyl-6,6-diméthyl-2-tétrahydropyrane carboxylate de (-)-menthyl, à partir de l'acide tétrahydropyrancarboxylique de l'exemple 6:**



A une solution sous atmosphère inerte à température ambiante d'acide issu de l'exemple 6 (50 mg; 0,22 mmol) dans le toluène anhydre (1 ml), on ajoute de la 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (90 mg; 0,44 mmol). Après avoir laissé 5 minutes sous agitation, on ajoute du (-)-menthol (68 mg; 0,44 mmol) et de la pyrrolidinopyridine (64 mg; 0,44 mmol). La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane / méthanol; 9/1). Après 1 heure à 30°C puis 15 heures à 8°C, on filtre le milieu réactionnel sur fritté. Le gâteau est lavé par du toluène (5 ml) et le filtrat est concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (4 g) (éluant: cyclohexane / acétate d'éthyle; 95/5 puis 90/10) du résidu permet d'isoler un mélange 3/2 de deux diastéréoisomères (40 mg; 50%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

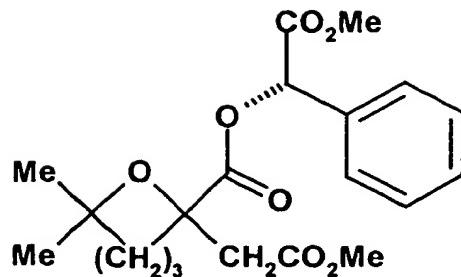
**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) (δ ppm, J Hz):**

15 4.68 (1H, m, H-1<sub>men</sub>); 3.64 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 2.84 et 2.64 (2d,  $J_{AB} = 14.6$ , CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 2.83 et 2.63 (2d,  $J_{AB} = 14.3$ , CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 2.29 (1H, m, H-3<sub>eq</sub>); 2.1 - 0.8 (m, CH et CH<sub>2</sub>); 1.21 (3H, 2s, CH<sub>3</sub>); 1.17 et 1.16 (3H, 2s, CH<sub>3</sub>); 0.9 et 0.88 (6H, 2d,  $J = 6.4$ , 2□CH<sub>3men</sub>); 0.74 et 0.72 (3H, 2d,  $J = 6.8$ , CH<sub>3men</sub>).

20

**Exemple 17**

**Préparation du 2-méthoxycarbonylméthyl-6,6-diméthyl-2-tétrahydropyrane carboxylate de (-)-méthylmendélate, à partir de l'acide tétrahydropyanecarboxylique de l'exemple 6:**



- 5 A une solution sous atmosphère inerte à température ambiante d'acide tétrahydropyranecarboxylique de l'exemple 6 (226 mg; 0,98 mmol) dans le toluène anhydre (4 ml), on ajoute de la 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (261 mg; 1,2 mmol). Après avoir laissé 5 minutes sous agitation, on ajoute du mandélate de méthyle (53 mg; 0,32 mmol) et de la pyrrolidinopyridine (47 mg; 0,32 mmol).
- 10 La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane/ méthanol 9/1). Après 12 heures à  $18 \pm 5^\circ\text{C}$ , on filtre le milieu réactionnel sur fritté. Le gâteau est lavé par du toluène (5 ml) et le filtrat est concentré sous pression réduite.
- La chromatographie du résidu sur gel de silice 15-40  $\mu\text{m}$  (éluant: dichlorométhane/ méthanol 99/1) permet d'isoler une huile incolore (64 mg; 17%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) (  $\delta$  ppm, J Hz):**

7.47 (2H, m, Ph); 7.38 (3H, m, Ph); 5.96 (1H, s, CH); 3.73 et 3.72 (3H, 2s, OCH<sub>3</sub>); 3.54 (3H, 2s, OCH<sub>3</sub>); 2.88 et 2.72 (2d,  $J_{AB} = 14.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2.85 et 2.65

20 (2d,  $J_{AB} = 14.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2.35 (1H, m, H-3<sub>eq</sub>); 2.0 - 1.15 (5H, m, CH<sub>2</sub>); 1.23 et 1.22 (3H, 2s, CH<sub>3</sub>); 1.19 et 1.07 (3H, 2s, CH<sub>3</sub>).

### Exemple 18

25

**Séparation du (2'R)-anhydrohomoharringtonate de (-)-quinyl et du (2'S)-anhydrohomoharringtonate de (-)-quinyl, à partir du mélange diastéréoisomérique issue d x mpl 15:**

30

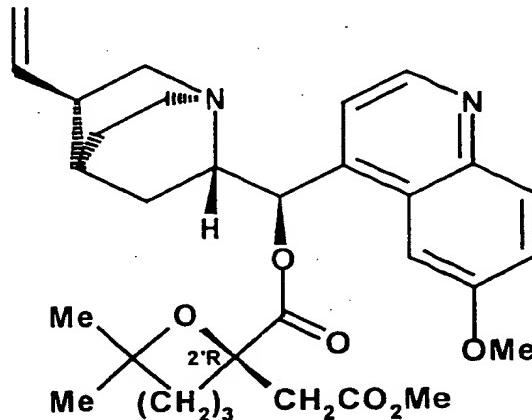
On effectue une séparation chromatographique d'un mélange diastéréoisomérique (50 / 50) d'anhydroharringtonate de quinine (1 g) sur colonne LC80 PROCHROM chargée de phase inverse (C18-100-15sp) (1 kg)

5 (éluant: solution aqueuse PH=3 / acetonitrile; 70/30). On rassemble les fractions intéressantes de chaque diastéréoisomère (contrôle des fractions par HPLC) que l'on basifie jusqu'à PH=9 par du carbonate de sodium. Après extraction au dichlorométhane, on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite. Les deux diastéréoisomères

10 obtenus subissent chacun une flash chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (5g) (éluant: dichlorométhane/ méthanol 95/5) afin d'éliminer les sels résiduels. On obtient ainsi deux solides correspondant dans l'ordre d'élution au (2'R)-anhydroharringtonate de quinine (400 mg) et au (2'S)-

15 anhydroharringtonate de quinine (436 mg). Les composés obtenus présentent les caractéristiques suivantes:

20 **1°) Diastéréoisomère 2'R**

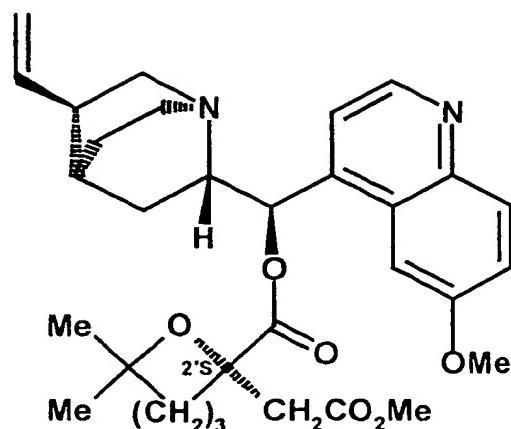


IR (film NaCl) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2947; 2871; 1743; 1626; 1509.

RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

25 8.73 (1H, d,  $J = 4.4$ , H-2<sub>qn</sub>), 8.0 (1H, d,  $J = 9.2$ , H-8<sub>qn</sub>); 7.50 (1H, s large); 7.39 (1H, d,  $J = 4.5$ , H-3<sub>qn</sub>); 7.36 (1H, dd, H-7<sub>qn</sub>); 6.39 (1H, s large); 5.88 (1H, m, =CH<sub>qn</sub>); 5.03 (2H, m, =CH<sub>2qn</sub>); 3.97 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.31 (3H, s large, OCH<sub>3</sub>); 3.5 - 1.2 (m, 7  $\square\text{CH}_2 + 3\text{CH}$ ); 2.86 et 2.64 (2H, 2d,  $J_{AB} = 15.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 1.17 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 0.99 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

**2°) Diastéréoisomère 2'S**



IR (film NaCl) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2947; 2871; 1743; 1626; 1509.

5

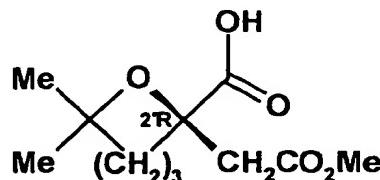
**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):**

8.74 (1H, d,  $J = 4.4$ , H-2<sub>qn</sub>); 7.99 (1H, d,  $J = 9.2$ , H-8<sub>qn</sub>); 7.65 (1H, s large, H-3<sub>qn</sub>); 7.44 (1H, s large, H-5<sub>qn</sub>); 7.36 (1H, dd,  $J = 9.2$  et 2.7, H-7<sub>qn</sub>); 6.55 (1H, s large); 5.89 (1H, m, =CH<sub>qn</sub>); 5.05 (2H, m, =CH<sub>2qn</sub>); 3.99 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.54 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.1 - 1.0 (m, 7  $\square\text{CH}_2$  + 3CH); 2.91 et 2.67 (2H, 2d,  $J_{AB} = 15.0$ , CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 1.03 (3H, s large, CH<sub>3</sub>); 0.44 (3H, s large, CH<sub>3</sub>).

**Exemple 19**

15

**Préparation de l'acide (2R)-anhydrohomoharringtonique à partir du (2'R)-anhydrohomoharringtonates de (-)-quinyle issue de l'exemple 18:**



20 **1°) Obtention par hydrogénation**

A une solution de (2'R)-anhydrohomoharringtonate de quinyle (100 mg; 0,19 mmol) dans l'acétate d'éthyle (11 ml), on ajoute du palladium sur charbon à 10 % (40

mg). Le milieu réactionnel est agité sous pression d'hydrogène de 3 bars, à température ambiante pendant 20 heures. Après contrôle CCM, le milieu est filtré et traité par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium.

5 La phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle, puis acidifiée jusqu'à pH=1 par de l'acide chlorhydrique 1N. On extrait cette phase aqueuse par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées et évaporées sous pression partielle pour donner un solide jaune (20 mg; 50%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

10

$[\alpha]_D^{20}$ : -23 (c = 0,38; CHCl<sub>3</sub>).

IR (film NaCl) (cm<sup>-1</sup>): 2974; 2951; 1740; 1718; 1437.

15

15 RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$  ppm, J Hz): le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit obtenu est identique à celui décrit dans l'exemple 6-1.

## 2°) Obtention par saponification totale puis méthylation sélective

20

A une solution agitée de (2'R)-anhydroharringtonate de quinyle (396 mg; 0,72 mmol) dans l'éthanol (15 ml), on ajoute une solution de potasse (396 mg; 7,1 mmol) dans l'eau (8 ml) et on porte le mélange au reflux. Après 24 heures de réaction le mélange est ramené à température ambiante et concentré sous pression réduite afin d'éliminer l'éthanol. On reprend le résidu avec de l'eau (10 ml) et on extrait par de l'éther diéthylique (4 x 15 ml). On acidifie la phase aqueuse à PH=1 avec de l'acide chlorhydrique 2N et on extrait par de l'acétate d'éthyle (3 x 15 ml) en saturant la phase acide avec du chlorure de sodium. Les 3 phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite, puis sous vide poussé pour donner un solide jaune (110 g brut; 72%). Le diacide intermédiaire présente les

25

30

caractéristiques suivantes:

$[\alpha]_D^{20}$ : -14 (c = 0,54; CHCl<sub>3</sub>)

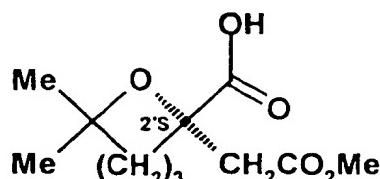
IR (film NaCl) (cm<sup>-1</sup>): 2975; 2941; 1716; 1217.

35

RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$  ppm, J Hz): le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit obtenu est identique à celui décrit dans l'exemple 4.

Le diacide (2R)-cyclique ci-dessus (110 mg; 0,5 mmol) est solubilisé par une solution commerciale du complexe trifluorure de bore-méthanol dans le méthanol (1,1 ml; BF<sub>3</sub> ~ 12% en poids). Après 15 heures d'agitation à 18 ± 5°C, on verse avec précaution le mélange réactionnel sur une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée (20 ml). Après un lavage à l'éther diéthylique (3 x 15 ml), on acidifie la phase aqueuse à PH=1 par de l'acide chlorhydrique 2N et on extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 15 ml). Les 3 phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite, puis sous vide poussé pour donner une huile épaisse jaune (69 mg brut; 59%). Les caractéristiques du produit obtenu sont identiques à celles décrites dans la méthode 1° ci-dessus.

15

**Exemple 20****Préparation de l'acide (2S)-anhydrohomoharringtonique à partir du (2'S)-anhydrohomoharringtonates de (-)-quinyle issue de l'exemple 18:**20 **1°) Obtention par hydrogénolyse**

A une solution de (2'S)-anhydroharringtonate de quinine (100 mg; 0,19 mmol) dans l'acétate d'éthyle (11 ml), on ajoute du palladium sur charbon à 10% (40 mg). Le milieu réactionnel est agité sous pression d'hydrogène de 3 bars, à température ambiante pendant 20 heures. Après contrôle CCM, le milieu est filtré et traité par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium.

La phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle, puis acidifiée jusqu'à pH=1 par de l'acide chlorhydrique 1N. On extrait cette phase aqueuse par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées et évaporées sous pression partielle pour donner un solide jaune (23 mg; 53%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

$[\alpha]_D^{20}$ : +30 ( $c = 0,36$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

IR (film NaCl) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2975; 2951; 1740; 1718; 1439.

- 5 RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz): le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit obtenu est identique à celui décrit dans l'exemple 6-1.

**2°) Obtention par saponification totale puis méthylation sélective**

A une solution agitée de (2'S)-anhydroharringtonate de quinine (447 mg; 0,81 mmol) dans l'éthanol (16 ml), on ajoute une solution de potasse (430 mg; 7,7 mmol) dans l'eau (9 ml) et on porte le mélange au reflux. Après 24 heures de réaction le mélange est ramené à température ambiante et concentré sous pression réduite afin d'éliminer l'éthanol. On reprend le résidu avec de l'eau (10 ml) et on extrait par de l'éther diéthylique (4 x 15 ml). On acidifie la phase aqueuse à  $\text{PH}=1$  avec de l'acide chlorhydrique 2N et on extrait par de l'acétate d'éthyle (3 x 15 ml) en saturant la phase acide avec du chlorure de sodium. Les 3 phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite, puis sous vide poussé pour donner un solide jaune (140 g brut; 80%). Le diacide cyclique obtenu présente les caractéristiques suivantes:

$[\alpha]_D^{20}$ : +8 ( $c = 0,19$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

IR (film NaCl) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2975; 2945; 1717.

- 25 RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz): le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit obtenu est identique à celui décrit dans l'exemple 4.

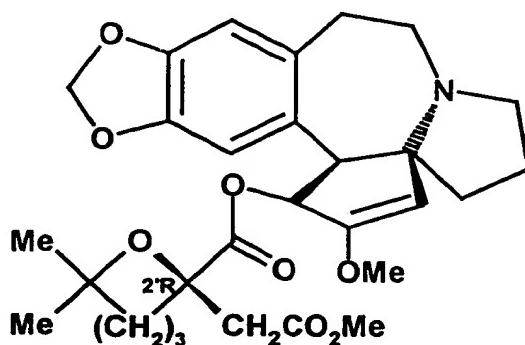
Le diacide (2S)-cyclique ci-dessus (136 mg; 0,62 mmol) est solubilisé par une solution commerciale du complexe trifluorure de bore-méthanol dans le méthanol (1,3 ml;  $\text{BF}_3 \sim 12\%$  en poids). Après 15 heures d'agitation à  $18 \pm 5^\circ\text{C}$ , on verse avec précaution le mélange réactionnel sur une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée (20 ml). Après un lavage à l'éther diéthylique (3 x 15 ml), on acidifie la phase aqueuse à  $\text{PH}=1$  par de l'acide chlorhydrique 2N et on extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 15 ml). Les 3 phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite, puis sous vide poussé pour donner une

huile épaisse jaune (91 mg brut; 63%). Les caractéristiques du produit obtenu sont identiques à celles décrites dans la méthode 3° ci-dessus.

5

### Exemple 21

#### Préparation de l'anhydrohomoharringtonine, par estérification de la céphalotaxine à l'aide de l'acide (2R)-(+)-anhydrohomoharringtonique



- 10 A une solution à température ambiante de l'hémiester (R) issu de l'exemple 19 (65 mg; 0,28 mmol) dans le toluène anhydre (1 ml), on ajoute de la triéthylamine (séchée sur potasse)(38 µl; 0,28 mmol) et du chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle (43 µl; 0,28 mmol). Au bout de 1,5 heures d'agitation à 30 °C (on contrôle la disparition de l'acide de départ par Infra-Rouge), on ajoute la 4-diméthylaminopyridine (50 mg; 0,41 mmol) et on laisse agir 5 minutes avant d'ajouter la céphalotaxine (129 mg; 0,41 mmol). Après 18 heures d'agitation à 30°C, le milieu réactionnel, filtré sur papier, est repris par de l'éther diéthylique (5 ml), lavé à l'eau (5 ml), puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (5 ml), relavé à l'eau (5 ml), séché sur sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite. La chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (éluant: dichlorométhane / méthanol; 99/1) du résidu permet d'isoler le composé attendu (65 mg; 43%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:
- 15
- 20
- 25 **RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):**  
6.61 (1H, s, H-17\*); 6.58 (1H, s, H-14\*); 5.92 (1H, d,  $J_{3-4} = 9.6$ , H-3); 5.87 et 5.79 (2H, 2s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.04 (1H, s large, H-1); 3.80 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.2$ , H-4); 3.70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.59 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.12 (2H, m, H-11□□□ H-8 $\alpha$ ); 2.95 (1H, m,

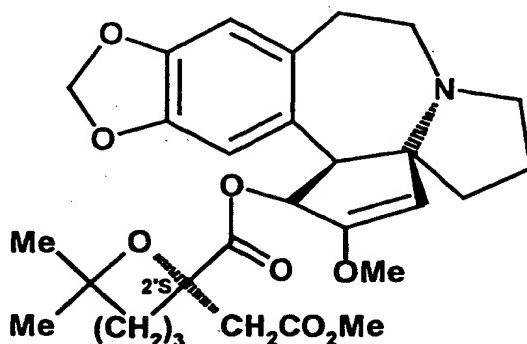
H-10 $\alpha$ ); 2.60 (2H, m, H-8 $\square$  + H-10 $\square$ ); 2.38 (1H, m, H-11 $\alpha$ ); 2.13 et 1.66 (2H, 2d,  $J_{AB}$  = 14.3,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2.02 (1H, m, H-6 $A$ ); 1.90 (1H, m, H-6 $B$ ); 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7); 1.8 - 1.2 (6H, m, 3 $\square\text{CH}_2$ ); 1.10 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1.04 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

5

### Exemple 22

#### Préparation de l'anhydroépihomoharringtonine, par estérification de la céphalotaxine à l'aide de l'acide (2S)-(-)-anhydrohomoharringtonique

10



A une solution à température ambiante de l'hémiester (S) issu de l'exemple 20 (87 mg; 0,38 mmol) dans le toluène anhydre (1,7 ml), on ajoute de la triéthylamine (séchée sur potasse)(52  $\mu$ l; 0,38 mmol) et du chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle (57  $\mu$ l; 0,38 mmol). Au bout de 1,5 heures d'agitation à 30 °C (on contrôle la disparition de l'acide de départ par Infra-Rouge), on ajoute la 4-diméthylaminopyridine (70 mg; 0,57 mmol) et on laisse agir 5 minutes avant d'ajouter la céphalotaxine (180 mg; 0,57 mmol). Après 18 heures d'agitation à 30°C, le milieu réactionnel, filtré sur papier, est repris par de l'éther diéthylique (5 ml), lavé à l'eau (5 ml), puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (5 ml), relavé à l'eau (5 ml), séché sur sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite. La chromatographie sur gel de silice 15-40  $\mu\text{m}$  (éluant: dichlorométhane / méthanol; 99/1) du résidu permet d'isoler le composé attendu (101 mg; 50%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

25

RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.61 (1H, s, H-17\*); 6.57 (1H, s, H-14\*); 5.84 (3H, m, H-3) +  $\text{OCH}_2\text{O}$ ; 5.04 (1H, s, H-1); 3.78 (1H, d,  $J_{4-3}$  = 9.7, H-4); 3.65 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.59 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.23 (1H, m, H-11 $\square$ ); 3.09 (1H, m, H-8 $\alpha$ ); 2.93 (1H, m, H-10 $\alpha$ ); 2.58 (2H, m, H-



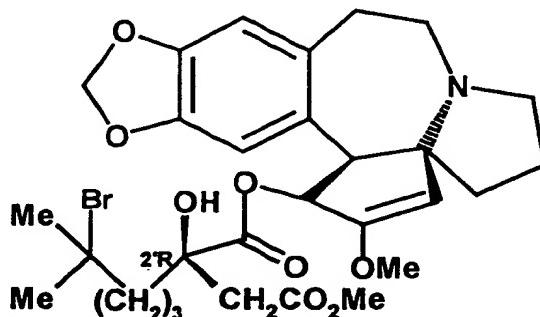
8 $\square$  + H-10 $\square$ ); 2.39 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.4$ ,  $J = 7.0$ , H-11 $\alpha$ ); 2.16 et 1.83 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2.06 (1H, m, H-6 $A$ ); 1.88 (1H, m, H-6 $B$ ); 1.74 (2H, m, CH $_2$ -7); 1.5 - 1.2 (6H, m, 3 $\square$ CH $_2$ ); 1.11 (3H, s, CH $_3$ ); 1.02 (3H, s, CH $_3$ ).

5

### Exemple 23

Préparation de la 6'-bromo-6'-désoxy-homoharringtonine, à partir de l'anhydro-homoharringtonine issue de l'exemple 21:

10



15

A une solution du produit issu de l'exemple 21 (60 mg; 0,114 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (300  $\mu$ l) refroidie à -10°C, on additionne une solution commerciale d'acide bromhydrique dans l'acide acétique à 30% en poids (205  $\mu$ l; 1,02 mmol). Après 3 heures d'agitation à -10°C, on additionne une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à pH=8. La phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune (60 mg brut; 87%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

20

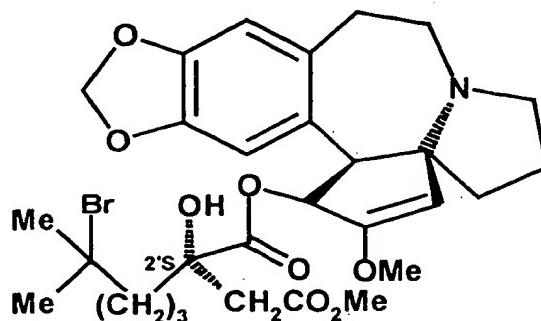
IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2957; 1744; 1653; 1487; 1223.

RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

25 6.63 (1H, s, H-17\*); 6.54 (1H, s, H-14\*); 5.99 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3); 5.87 (2H, m, OCH $_2$ O); 5.05 (1H, s, H-1); 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4); 3.69 (3H, s, OCH $_3$ ); 3.58 (3H, s, OCH $_3$ ); 3.54 (1H, s, 2'-OH); 3.10 (2H, m, H-11 $\square$  H-8 $\alpha$ ); 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ); 2.60 (2H, m, H-8 $\square$  + H-10 $\square$ ); 2.39 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 6.8$ , H-11 $\alpha$ ); 2.26 et 1.89 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2.03 (1H, m, H-6 $A$ ); 1.91 (1H, m, H-6 $B$ ); 1.75 (2H, m, CH $_2$ -7); 1.74 (3H, s, CH $_3$ ); 1.72 (3H, s, CH $_3$ ); 1.6 - 1.2 (6H, m, 3 $\square$ CH $_2$ ).

Exemple 24

- 5 **Préparation de la 6'-bromo-6'-désoxy-épihomoharringtonine, à partir de l'anhydro-épihomoharringtonine issue de l'exemple 22:**



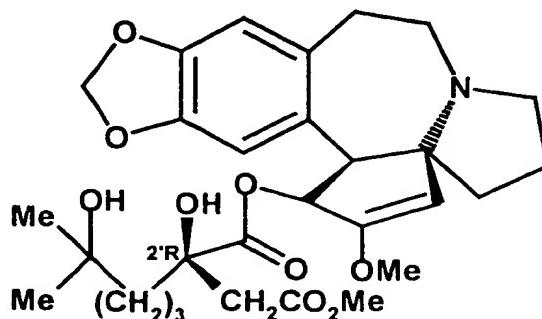
A une solution du produit issu de l'exemple 22 (60 mg; 0,114 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (300 µl) refroidie à -10°C, on additionne une solution commerciale d'acide bromhydrique dans l'acide acétique à 30% en poids (205 µl; 1,02 mmol). Après 3 heures d'agitation à -10°C, on additionne une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à pH=8. La phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune (63 mg brut; 91%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

- IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>): 2957; 1744; 1653; 1487; 1223.
- 20 **RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):**  
 6.64 (1H, s, H-17\*); 6.59 (1H, s, H-14\*); 5.97 et 5.87 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 1.1, OCH<sub>2</sub>O); 5.95 (1H, d, J<sub>3,4</sub> = 9.7, H-3); 5.04 (1H, s, H-1); 3.78 (1H, d, J<sub>4,5</sub> = 9.7, H-4); 3.67 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.66 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.49 (1H, s, 2'-OH); 3.10 (2H, m, H-11□□ H-8α); 2.93 (1H, m, H-10α); 2.62 et 2.54 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 16.5, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 2.60 (2H, m, H-8□ + H-10□); 2.40 (1H, m, H-11α); 2.03 (1H, m, H-6<sub>A</sub>); 1.89 (1H, m, H-6<sub>B</sub>); 1.74 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7); 1.72 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.70 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.6 - 0.7 (6H, m, 3□CH<sub>2</sub>).

Exemple 25

Préparation de l'homoharringtonine, à partir de la 6'-bromo-6'-désoxy-homoharringtonine issue de l'exemple 23:

5

**1°) Méthode A:**

A une solution du produit issu de l'exemple 23 (60 mg; 0,099 mmol) dans l'acétone (1,5 ml) on ajoute une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10% (3 ml). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on concentre l'acétone sous pression réduite. Le résidu est extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. La purification du produit brut (55 mg) par chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (2,75 g de silice) (éluant: dichlorométhane puis dichlorométhane/méthanol 99/1 et enfin dichlorométhane/méthanol 95/5) permet d'obtenir 29 mg (47%) d'homoharringtonine. Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

20  $[\alpha]_D^{20} -110$  ( $c = 0,24$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

IR (film NaCl) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3468; 2961; 1745; 1656; 1487; 1224; 1033.

RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

25 6.63 (1H, s, H-17\*); 6.55 (1H, s, H-14\*); 6.01 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3); 5.87 (2H, m,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.05 (1H, s, H-1); 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4); 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.58 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.54 (1H, s, 2'-OH); 3.10 (2H, m, H-11□□ H-8 $\alpha$ ); 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ); 2.59 (2H, m, H-8□ + H-10□); 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ); 2.27 et 1.90 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2.02 (1H, m, H-6 $A$ ); 1.90

(1H, m, H-6<sub>B</sub>); 1.76 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7); 1.5 - 1.15 (6H, m, 3□CH<sub>2</sub>); 1.30 (1H, s, 6'-OH); 1.19 (6H, 2s, 2□CH<sub>3</sub>).

**2°) Méthode B:**

5 A une solution du produit issu de l'exemple 23 (60 mg; 0,099 mmol) dans l'acétone (3 ml) on ajoute une solution saturée de carbonate de calcium (3 ml). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, la CCM indique l'obtention du produit issu de la méthode A.

10 **3°) Méthode C:**

A une solution du produit issu de l'exemple 23 (60 mg; 0,099 mmol) dans l'acétone (3 ml) on ajoute une solution saturée de carbonate de baryum (9 ml). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, la CCM indique l'obtention du produit issu de la méthode A.

15

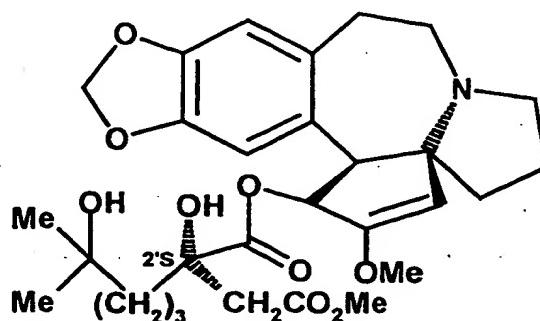
**4°) Méthode D:**

A une solution du composé issu de l'exemple 23 (60 mg; 0,099 mmol) dans un mélange acétone/eau (3/2; 2,15 ml) est additionné du nitrate d'argent (25 mg; 0,149 mmol). Le mélange est agité à température ambiante durant 2 heures.

20 Une CCM indique la formation du produit obtenu en méthode A.

**Exemple 26**

25 **Préparation de l'épihomoharringtonine, à partir de la 6'-bromo-6'-désoxy-épihomoharringtonine issue de l'exemple 24:**



**1°) Méthod A:**

A une solution du produit issu de l'exemple 24 (60 mg; 0,099 mmol) dans l'acétone (1,75 ml) on ajoute une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% (3,5 ml). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on concentre l'acétone sous pression réduite. Le résidu est extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. La purification du produit brut (60 mg) par chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (3 g de silice) (éluant: dichlorométhane puis dichlorométhane/méthanol 99/1 et enfin dichlorométhane/méthanol 97/3) permet d'obtenir 29 mg (47%) d'épihomoharringtonine. Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

$[\alpha]_D^{20}$ : -92 (c = 0,29;  $\text{CHCl}_3$ )

IR (film NaCl) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3514; 2961; 1744; 1655; 1488; 1223; 1035.

**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) (δ ppm, J Hz):**

6.65 (1H, s, H-17\*); 6.60 (1H, s, H-14\*); 5.95 (1H, d, H-3); 5.95 et 5.86 (2H, 2d,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.05 (1H, s, H-1); 3.78 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.7$ , H-4); 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ );  
20 3.66 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.52 (1H, s large, 2'-OH); 3.13 (2H, m, H-11□□ H-8α);  
2.97 (1H, m, H-10α); 2.63 (2H, m, H-8□ + H-10□); 2.61 et 2.52 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 2.40 (1H, dd,  $J_{AB} = 13.8$ ,  $J = 6.3$ , H-11α); 2.04 (1H, m, H-6<sub>A</sub>);  
1.94 (1H, m, H-6<sub>B</sub>); 1.78 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7); 1.45 - 0.7 (6H, m, 3□ $\text{CH}_2$ ); 1.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1.15 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

25

**2°) Méthode B:**

A une solution du produit issu de l'exemple 24 (60 mg; 0,099 mmol) dans l'acétone (3 ml) on ajoute une solution saturée de carbonate de calcium (3 ml). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, la CCM indique l'obtention 30 du produit issu de la méthode A.

**3°) Méthode C:**

A une solution du produit issu de l'exemple 24 (60 mg; 0,099 mmol) dans l'acétone (3 ml) on ajoute une solution saturée de carbonate de baryum (9 ml). 35 Après 2 heures d'agitation à température ambiante, la CCM indique l'obtention du produit issu de la méthode A.

**4°) Méthode D:**

A une solution du produit issu de l'exemple 24 (60 mg; 0,099 mmol) dans un mélange acétone/eau (3/2; 2,15 ml) est additionné du nitrate d'argent (25 mg; 0,149 mmol). Le mélange est agité à température ambiante durant 2 heures.

- 5 Une CCM indique la formation du produit obtenu en méthode A.

**Exemple 27**

- 10 **Préparation de l'homoharringtonine pour usage pharmaceutique à partir de l'homoharringtonine semi-purifiée d'origine héli-synthétique issue de l'exemple 25 par chromatographie préparative à haute résolution:**

**FORMULES DES EXEMPLES 25 et 26**

15

**1°) Méthode A****Préparation de la phase mobile:**

- Une solution de triéthylamine dans l'eau distillée (1,55 mL / L) est ajustée à pH 20 3 par de l'acide phosphorique concentré puis mélangeé à 15% de tétrahydrofurane.

**Préparation de la phase stationnaire:**

- La phase stationnaire (1 Kg) constituée de silice greffée par un motif octadécylsilane est mise en suspension dans la phase mobile ci-dessus, puis la bouillie obtenue est tassée sur un système de compression axiale. La phase mobile est ensuite pompée sous pression (50 bars) de façon à réaliser le conditionnement de la phase stationnaire.

**30 Préparation de l'injection:**

- L'homoharringtonine (HHT) base semi-purifiée 35 g, contenant 0,7 % de 2'-épihomoharringtonine et 5,5 % de l'ensemble des autres impuretés est dissoute dans un solution aqueuse d'acide phosphorique 1M laquelle est ajustée à pH 3-4 à l'aide de triéthylamine. La solution de sel de l'HHT ainsi obtue est injectée par pompage sur la phase stationnaire conditionnée comme indiqué ci-dessus.

Déroulement de l'opération:

L'élution isocratique est ensuite réalisée à l'aide de la phase mobile ci-dessus et l'éluat fractionné. La détection est gérée par spectrophotométrie UV à 260 nm.

5

Sélection et récupération des fractions

Les fractions contenant l'HHT débarrassée de son épimère en 2' sont ensuite sélectionnées à l'aide du détecteur UV et la pureté confirmée par CLHP analytique puis réunies. Les fractions réunies sont alors alcalinisées à l'ammoniaque à pH 9 puis extraites au dichlorométhane, lequel est décanté, puis évaporé. La céphalotaxine est obtenue sous forme d'un solide blanc cristallin présentant les caractéristiques de l'HHT obtenue dans l'exemple 25 et donc la teneur en'-épihomoharringtonine est inférieure à 0,05 % en normalisation interne de surface (CLHP analytique).

15

**2°) Méthode B**

Identique à la méthode A sauf que la phase mobile contient 32 % de méthanol en lieu et place de 15 % de tétrahydrofurane et la quantité d'HHT semi-purifiée à injecter a du être ramenée à 5 g pour conserver le même facteur de séparation entre homoharringtonine et la 2'-épihomoharringtonine.

Le composé obtenu présente les mêmes caractéristiques analytiques que ci-dessus.

**25 3°) Méthode C**

Identique à la méthode A sauf que la phase mobile contient 18 % d'acetonitrile en lieu et place de 15 % de tétrahydrofurane et la quantité de HHT semi-purifiée à injecter a du être ramenée à seulement 1 g pour conserver le même facteur de séparation entre homoharringtonine et la 2'-épihomoharringtonine.

30 L'homoharringtonine obtenue présente encore une contamination de 0,15 % en 2'-épihomoharringtonine.

**Exemple 28**

35

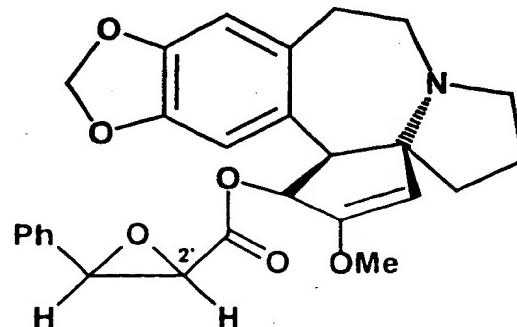
**Préparation de l'homoharringtonin pour usage pharmaceutique à partir d' l'homoharringtonine semi-purifié d'origine naturelle**

Une homoharringtonine brute préparée à partir d'une céphalotaxine naturelle partiellement racémisée à l'aide du procédé de l'exemple 25 d'origine naturelle et chromatographiée selon la méthode A de l'exemple 27, a donné une homoharringtonine présentant une teneur en énantiomère non naturel de l'épihomoharringtonine inférieure à 0,05 %.

10

Exemple 29

Préparation de la 2'-dé-(méthoxycarbonylméthyl)-(2-O-3')-deshydronéoharringtonine ou phénylglycidate de céphalotaxyle, par estérification de la céphalotaxine à l'aide de l'acide phénylglycidique



15

A une solution sous atmosphère inerte à température ambiante d'acide (2R, 3R)-cis-phenylglycidique (78 mg; 0,48 mmol) dans le toluène anhydre (2 ml), on ajoute de la 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (130 mg; 0,63 mmol). Après avoir laissé 10 minutes sous agitation, on ajoute de la céphalotaxine (50 mg; 0,16 mmol) et de la pyrrololidinopyridine (24 mg; 0,16 mmol). La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane / méthanol; 8/2). Après 15 heures d'agitation à  $18 \pm 5^\circ\text{C}$ , on filtre le milieu réactionnel sur fritté. Le gâteau est lavé par du toluène (5 ml) et le filtrat est concentré sous pression réduite. La chromatographie sur gel de silice 15-40  $\mu\text{m}$  (4 g) (éluant: dichlorométhane / méthanol; 98/2) du résidu (200 mg) permet d'isoler le produit attendu (19 mg; 27%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

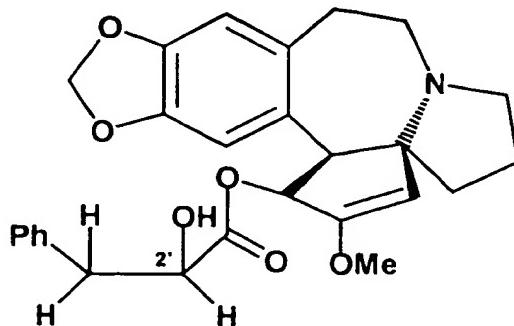
$[\alpha]_D^{20}$

**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):**

- 7.27 (3H, m, Ph); 7.18 (2H, m, Ph); 6.63 (1H, s, H-17\*); 6.40 (1H, s, H-14\*);  
 5 5.96 et 5.85 (2H, 2d,  $J_{\text{AB}} = 1.5$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.73 (1H, d,  $J_{3-4} = 9.4$ , H-3); 5.01 (1H,  
 s, H-1); 4.01 (1H, d,  $J_{3-2} = 4.6$ , H-3'); 3.65 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.62 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.3$ ,  
 H-4); 3.40 (1H, d,  $J_{2-3} = 4.5$ , H-2'); 3.27 (1H, m,  $J_{\text{AB}} = 14.3$ ,  $J = 12.1$  et 7.8, H-  
 11□); 3.05 (1H, m, H-8 $\alpha$ ); 2.91 (1H, td,  $J = 11.7$  et 7.4, H-10 $\alpha$ ); 2.57 (2H, m, H-  
 8□ + H-10□); 2.43 (1H, dd,  $J_{\text{AB}} = 14.5$ ,  $J = 7.0$ , H-11 $\alpha$ ); 1.93 (1H, m, H-6 $\text{A}$ ); 1.84  
 10 (1H, m, H-6 $\text{B}$ ); 1.68 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7).

**Exemple 30**

- 15 **Préparation de la 2'-dé-(méthoxycarbonylméthyl)-néoharringtonine, par hydrogénolyse du phénylglycidate de céphalotaxyle issue de l'exemple 19**



A une solution de phénylglycidate de céphalotaxine (200 mg; 0,433 mmol) dans  
 20 du méthanol (10 mL), on ajoute du palladium sur charbon à 10 % (100 mg). Le milieu réactionnel est agité sous pression d'hydrogène de 3 bars, à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est filtré et concentré sous pression réduite. La purification du produit brut (175 mg) par chromatographie sur gel de silice 15-40  $\mu\text{m}$  (5,5 g) (éluant:  
 dichlorométhane/méthanol; 99/1 puis 98/2) permet d'obtenir un solide orange  
 25 (86 mg; 43%). Le produit obtenu présente les caractéristiques suivantes:

**IR (pastille KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3436; 2937; 1747; 1655; 1487; 1224 et 1035.

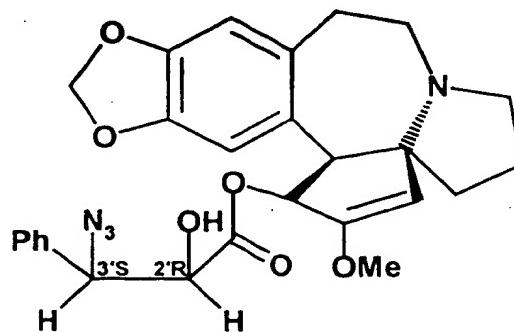
**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz):**

7.25 (3H, m, *m,p*-Ph); 7.0 (2H, m, *o*-Ph); 6.65 (1H, s, H-17\*); 6.63 (1H, s, H-14\*); 5.98 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.3$ , H-3); 5.85 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.09 (1H, s, H-1); 4.17 (1H, m, H-2'); 3.85 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.6$ , H-4); 3.71 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.20  
 5 (1H, m, H-11 $\square$ ); 3.10 (1H, m, H-8 $\alpha$ ); 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ); 2.60 (2H, m, H-8 $\square$   
 + H-10 $\square$ ); 2.39 (2H, m, H-11 $\alpha$  $\square$ + H-3' $\alpha$ ); 2.04 (1H, m, H-6 $\alpha$ ); 2.0 (1H, dd,  $J_{AB} =$   
 14.3,  $J_{3'B-2'} = 9.5$ , H-3' $B$ ); 1.91 (1H, m, H-6 $B$ ); 1.77 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7).

10

**Exemple 31**

15 **Préparation de la 2'R-dé-(méthoxycarbonylméthyl)-3'S-azido-néoharringtonine, à partir du phénylglycidate de céphalotaxyle issue de l'exemple 19**



A une solution de phénylglycidate de céphalotaxyle (100 mg; 0,217 mmol) dans un mélange méthanol/eau (8/1; 1,27 mL), on ajoute de l'azoture de sodium (70 mg; 1,08 mmol) et du formate de méthyle (174  $\mu\text{l}$ ; 2,82 mmol) et on porte le mélange à 50°C. Après 68 heures de réaction à 50°C, le mélange est ramené à température ambiante, hydrolysé par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% (pH = 8). La phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. La purification du produit brut (120 mg) par chromatographie sur gel de silice 15-40  $\mu\text{m}$  (3,5 g) (éluant: dichlorométhane/méthanol; 99/1) permet d'obtenir une huile épaisse jaune (84 mg; 76%). Le composé présente les caractéristiques suivantes:

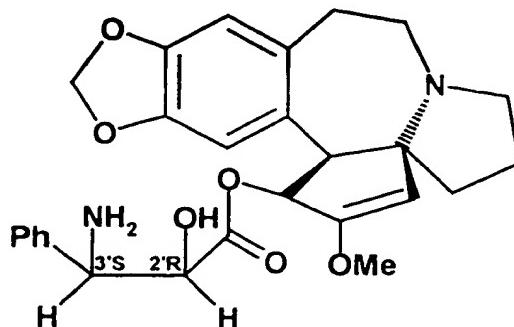
IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>): 3488; 2935; 2105; 1748; 1654; 1486; 1223 et 1034.

**RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):**

7.38 (3H, m, *m,p*-Ph); 7.29 (2H, m, *o*-Ph); 6.74 (1H, s, H-17\*); 6.67 (1H, s, H-14\*); 6.08 (1H, d, J<sub>3,4</sub> = 9.8, H-3); 5.90 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 1.4, OCH<sub>2</sub>O); 5.08 (1H, s, H-1); 4.07 (1H, d large, H-2'); 3.85 (1H, d, J<sub>4,3</sub> = 9.7, H-4); 3.78 (1H, s large, H-3'); 3.69 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.23 (1H, m, H-11□); 3.11 (1H, m, H-8α); 2.98 (1H, m, H-10α); 2.90 (1H, d, J<sub>2-OH</sub> = 8.2, 2'-OH); 2.63 (2H, m, H-8□ + H-10□); 2.47 (1H, dd, J<sub>AB</sub> = 14.2, J = 6.9, H-11α); 2.05 (1H, m, H-6<sub>A</sub>); 1.92 (1H, m, H-6<sub>B</sub>); 1.78 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7).

### Exemple 32

15 **Préparation de la 2'R-dé-(méthoxycarbonylméthyl)-3'S-amino-néoharringtonine, par hydrogénolyse de l'azide issue de l'exemple 19**



A une solution du produit issu de l'exemple 19 (80 mg; 0,158 mmol) dans un mélange acétate d'éthyle-méthanol (9/1; 10 mL), on ajoute du palladium sur charbon à 10 % (40 mg). Le milieu réactionnel est agité sous pression d'hydrogène de 3 bars, à température ambiante pendant 15 heures. Après contrôle CCM, le milieu réactionnel est filtré et concentré sous pression réduite. On obtient un solide blanc (67 mg; brut; 88%). Le produit obtenu présente les caractéristiques suivantes:

25

IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>): 3299; 2935; 1740; 1654; 1486; 1222 et 1034.

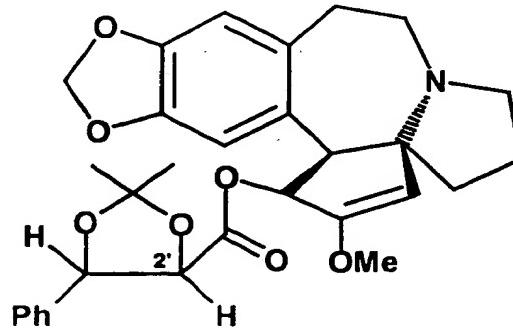
**RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):**

7.27 (5H, m, Ph); 6.69 (1H, s, H-17\*); 6.67 (1H, s, H-14\*); 6.0 (1H, d, J<sub>3,4</sub> = 9.7,

H-3); 5.85 (2H, m, OCH<sub>2</sub>O); 5.09 (1H, s large, H-1); 4.06 (1H, d, J = 1.2, H-2'); 3.86 (1H, d, J<sub>4-3</sub> = 9.5, H-4); 3.72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.38 (1H, s large); 3.25 (1H, m, H-11□); 3.14 (1H, m, H-8α); 2.99 (1H, m, H-10α); 2.64 (2H, m, H-8□ + H-10□); 2.49 (1H, m, H-11α); 2.05 (1H, m, H-6<sub>A</sub>); 1.94 (1H, m, H-6<sub>B</sub>); 1.79 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7).

10

Préparation de l'acétonide de la 2'-dé-(méthoxycarbonylméthyl)-3'-hydroxy-néoharringtonine, par estérification de la céphalotaxine



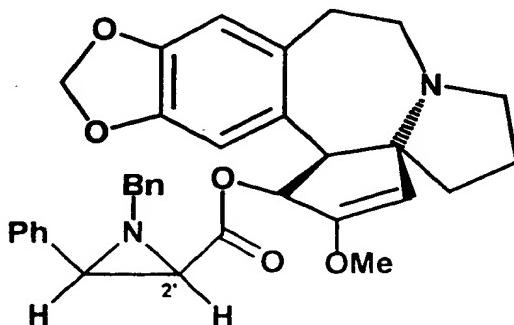
A une solution sous atmosphère inerte à température ambiante de l'acide isopropylidène-2,3-dihydroxy-3-phénylpropionique (17,5 mg; 0,078 mmol) dans le toluène anhydre (1 ml), on ajoute de la 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (25 mg; 0,12 mmol). Après avoir laissé 10 minutes sous agitation, on ajoute de la céphalotaxine (75 mg; 0,24 mmol) et de la pyrrolidinopyridine (12 mg; 0,08 mmol). La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane / méthanol; 8/2). Après 15 heures d'agitation à 18 ± 5°C, on filtre le milieu réactionnel sur fritté. Le gâteau est lavé par du toluène (5 ml) et le filtrat est concentré sous pression réduite. La chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (éluant: dichlorométhane pur puis dichlorométhane / méthanol; 98/2) du résidu permet d'isoler le produit attendu (22 mg; 53%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):

7.27 (5H, Ph); 6.63, 6.62, 6.60 et 6.57 (1H, 4s, H-14\*); 6.51, 6.49, 6.42 et 6.41 (1H, 4s, H-17\*); 5.93 (J<sub>3-4</sub> = 9.6), 5.89, 5.43 (J<sub>3-4</sub> = 9.5) et 5.31 (J<sub>3-4</sub> = 9.3) (1H,

- 4d, H-3); 5.89 (s), 5.87 + 5.84 (2d,  $J_{AB} = 1.5$ ), 5.85 + 5.80 (2d) et 5.84 + 5.77 (2d,  $J_{AB} = 1.5$ ) (2H, OCH<sub>2</sub>O); 5.23 ( $J_{5-4} = 7.3$ ), 5.20 ( $J_{5-4} = 7.4$ ), 4.58 ( $J_{5-4} = 8.0$ ) et 4.49 ( $J_{5-4} = 6.2$ ) (1H, 4d, H-5'); 5.07, 5.03 et 4.83 (1H, 3s, H-1); 4.32 ( $J_{4-5} = 7.4$ ), 4.21 ( $J_{4-5} = 6.2$ ), 4.18 ( $J_{4-5} = 7.4$ ) et 3.75 (1H, 4d, H-4'); 3.86 ( $J_{4-3} = 9.6$ ), 5 3.76 et 3.60 ( $J_{4-3} = 9.5$ ) (1H, 4d, H-4); 3.76, 3.75, 3.70 et 3.43 (3H, 4s, OCH<sub>3</sub>); 3.3 - 1.6 (10H, m); 1.66 + 1.41, 1.65 + 1.37, 1.51 + 1.44 et 1.47 + 1.22 (6H, 8s, 2xCH<sub>3</sub>).

10

Exemple 34Préparation du N-benzyl-3-phényl-aziridine-1-carboxylate de céphalotaxyle par estéification de la céphalotaxine

- 15 A une solution sous atmosphère inerte à température ambiante d'acide (2S, 3S)- cis-N-benzyl-3-phényl-aziridine-1-carboxylique (360 mg; 1,42 mmol) dans le toluène anhydre (5 ml), on ajoute de la 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (390 mg; 1,9 mmol). Après avoir laissé 5 minutes sous agitation, on ajoute de la céphalotaxine (150 mg; 0,47 mmol) et de la pyrrolidinopyridine (70 mg; 0,47 mmol). La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane / méthanol; 8/2). Après 2 heures d'agitation à 18 ± 5°C, on filtre le milieu réactionnel sur fritté. Le gâteau est lavé par du toluène (15 ml) et le filtrat est concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (23 g) (éluant: dichlorométhane pur puis dichlorométhane / méthanol; 98/2) du résidu (785 mg) permet d'isoler un solide (240 mg; 92%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

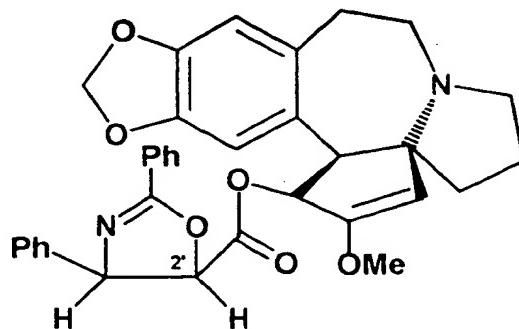
 $[\alpha]_D^{20}$

**IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ):****RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) (  $\delta$  ppm, J Hz):**

- 7.24 (10H, m, 2 $\square\text{Ph}$ ); 6.63 (1H, s, H-17\*); 6.60 (1H, s, H-14\*); 5.85 et 5.80 (2H,  
 5 2d,  $J_{\text{AB}} = 1.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.64 (1H, d,  $J_{3-4} = 9.3$ , H-3); 4.97 (1H, s, H-1); 3.92 et  
 10 3.20 (2H, 2d,  $J_{\text{AB}} = 13.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.71 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.4$ , H-4); 3.56 (3H, s,  
 OCH<sub>3</sub>); 3.25 (1H, m, H-11 $\square$ ); 3.07 (1H, m, H-8 $\alpha$ ); 2.93 (1H, m, H-10 $\alpha$ ); 2.86  
 (1H, d,  $J_{3-2} = 6.8$ , H-3'); 2.57 (2H, m, H-8 $\square$  + H-10 $\square$ ); 2.38 (1H, dd,  $J_{\text{AB}} = 14.4$ ,  
 J = 7.0, H-11 $\alpha$ ); 2.07 (1H, d,  $J_{2-3'} = 6.8$ , H-2'); 1.96 (1H, m, H-6<sub>A</sub>); 1.82 (1H, m,  
 H-6<sub>B</sub>); 1.70 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7).

**Exemple 35**

- 15 **Préparation de la N,O-anhydro-2'-dé-(méthoxycarbonylméthyl)-3'-benzamidonéo-harringtonine ou N,O-anhydro-N-benzoyl-phénylescérate de céphalotaxyle par estérification de la céphalotaxine**



- 20 A une solution sous atmosphère inerte à température ambiante d'acide (4S, 5R)-2,4-diphenyl-4,5-dihydrooxazole-5-carboxylique (510 mg; 1,91 mmol) dans le toluène anhydre (7 ml), on ajoute de la 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (525 mg; 2,54 mmol). Après avoir laissé 15 minutes sous agitation, on ajoute de la céphalotaxine (200 mg; 0,63 mmol) et de la pyrrolidinopyridine (95 mg; 0,64 mmol). La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane / méthanol; 9/1). Après 3,5 heures d'agitation à  $18 \pm 5^\circ\text{C}$ , on filtre le milieu réactionnel sur fritté. Le gâteau est lavé par du toluène (15 ml) et le filtrat est concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice 15-40  $\mu\text{m}$  (éluant:  
 25



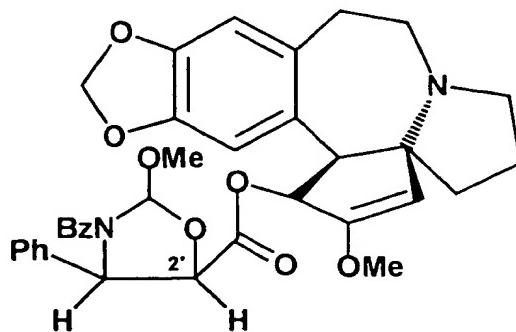
dichlorométhane pur puis dichlorométhane / méthanol; 98/2) du résidu (1 g) permet d'isoler un solide jaune (330 mg; 91%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

- 5 **RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):**  
8.0 (2H, d,  $J = 7.3$ , o- $\text{PhC}=\text{N}$ ); 7.52 (1H, t,  $J = 7.4$ , p- $\text{PhC}=\text{N}$ ); 7.44 (2H, t,  $J = 7.5$ , m- $\text{PhC}=\text{N}$ ); 7.32 (2H, t,  $J = 7.2$ , m- $\text{Ph}$ ); 7.26 (1H, m, p- $\text{Ph}$ ); 7.15 (2H, d,  $J = 7.1$ , o- $\text{Ph}$ ); 6.58 (1H, s, H-17\*); 6.51 (1H, s, H-14\*); 5.98 (1H, d,  $J_{3-4} = 9.5$ , H-3); 5.85 et 5.76 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.3$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.08 (1H, s, H-1); 4.67 (1H, d,  $J_{4-5} = 5.6$ , H-4'); 4.52 (1H, d,  $J_{5-4'} = 5.6$ , H-5'); 3.85 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.6$ , H-4); 3.70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.17 (1H, m, H-11□); 3.08 (1H, m, H-8 $\alpha$ ); 2.93 (1H, m, H-10 $\alpha$ ); 2.59 (2H, m, H-8□ + H-10□); 2.31 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.2$ ,  $J = 6.8$ , H-11 $\alpha$ ); 2.04 (1H, m, H-6 $_A$ ); 1.91 (1H, m, H-6 $_B$ ); 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7).
- 10

15

### Exemple 36

- 20 **Préparation de la N,O-méthoxyméthylène-2'-dé-(méthoxycarbonylméthyl)-3'-benz-amidonéoharringtonine ou N,O-méthoxyméthylène-N-benzoyl-phénylisosérate de céphalotaxyle par estérification de la céphalotaxine**



- A une solution sous atmosphère inerte à température ambiante d'acide (4S, 5R)-3-N-benzoyl-2 p-méthoxyphénol-4-phényloxazolidine-5-carboxylique (165 mg; 0,50 mmol) dans le toluène anhydre (2 ml), on ajoute de la 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (140 mg; 0,68 mmol). Après avoir laissé 5 minutes sous agitation, on ajoute de la céphalotaxine (53 mg; 0,17 mmol) t de la pyrrololidinopyridine (25 mg; 0,17 mmol). La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane / méthanol; 9/1). Après 15 heures d'agitation à 18 ± 5°C, on filtre le mélange réactionnel sur fritté. Le gâteau est lavé par du toluène (5 ml) t

le filtrat est concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (7 g) (éluant: dichlorométhane / méthanol; 98/2) du résidu (230 mg) permet d'isoler le produit attendu (90 mg; 86%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

5

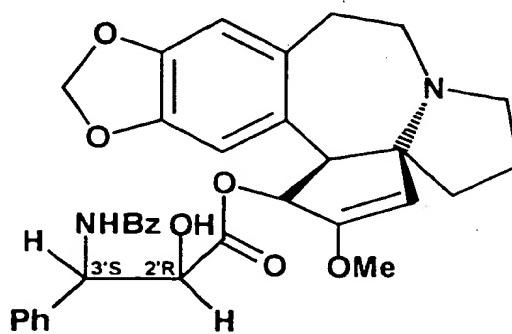
**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):**

7.66 (2H, s large, *o*-BzN); 7.41 (4H, m, BzN + Ph); 7.32 (2H, m, Ph); 7.26 (2H, m, Ph); 6.56 (1H, s, H-17\*); 6.54 (1H, s, H-14\*); 5.89 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.5$ , H-3); 5.83 et 5.80 (2H, 2m,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.76 (1H, s large, H-2'); 5.10 (1H, s, H-1); 4.85 (1H, s large, H-4'); 4.42 (1H, s large, H-5'); 3.84 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.5$ , H-4); 3.72 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.28 (3H, s large, 2'- $\text{OCH}_3$ ); 3.19 (1H, m, H-11□); 3.09 (1H, m, H-8α); 2.93 (1H, m, H-10α); 2.60 (2H, m, H-8□ + H-10□); 2.37 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.4$ , J = 6.6, H-11α); 2.03 (1H, m, H-6A); 1.90 (1H, m,  $J_{AB} = 12.2$ , J = 7.8 et 4.4, H-6B); 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7).

15

**Exemple 37**

20 **Préparation de la 2'-dé-(méthoxycarbonylméthyl)-3'-benzamidonéoharringtonine ou N-benzoyl-phénylesérinate de**



**céphalotaxyle**

**1°) Par hydrolyse acide du composé issue de l'exemple 35**

25 A une solution à température ambiante du (4S, 5R)-2,4-diphenyl-4,5-dihydrooxazole-5-carboxylate de céphalotaxine issu de l'exemple 42 (300 mg; 0,53 mmol) dans un mélange méthanol / tétrahydrofurane 50 / 50 (10 ml), on ajoute de l'acid chlorhydrique 1N (3,2 ml). La réaction est suivie par CCM

(éluant: dichlorométhane / méthanol; 8/2). Après 3 heures d'agitation à 18 ± 5°C, on ajoute une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée (19 ml) et un mélange méthanol / tétrahydrofurane 50 / 50 (50 ml). La réaction est suivie par CCM (éluant: dichlorométhane / méthanol; 8/2). Après 20 heures 5 d'agitation à 18 ± 5°C, on reprend le milieu réactionnel par de l'acétate d'éthyle et de l'eau. Après décantation la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. On rassemble les phases organiques, on séche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (8 g) (éluant: dichlorométhane / méthanol; 98/2) du 10 résidu (270 mg) permet d'isoler un solide blanc (180 mg; 58 %; pureté HPLC 92,3 %). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

$[\alpha]_D^{20}$ : -119,2 (c = 0,141; CHCl<sub>3</sub>)

15 RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):

7.75 (2H, d, J = 7.3, o-BzN); 7.51 (1H, t, J = 7.3, p-BzN); 7.13 (2H, t, J = 7.3, m-BzN); Ph); 7.27 (5H, m, Ph); 6.88 (1H, d, J<sub>3'-NH</sub> = 7.9, 3'-NH); 6.59 (1H, s, H-17\*); 6.57 (1H, s, H-14\*); 5.93 (1H, d, J<sub>3-4</sub> = 9.7, H-3); 5.78 et 5.69 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 1.5, OCH<sub>2</sub>O); 5.06 (1H, s, H-1); 4.98 (1H, dd, J<sub>3'-NH</sub> = 7.9, H-3'); 4.22 (1H, s large, H-2'); 3.81 (1H, d, J<sub>4-3</sub> = 9.6, H-4); 3.58 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.19 (1H, m, J = 12.8, 7.9, H-11b); 3.07 (1H, m, H-8a); 2.93 (1H, m, H-10a); 2.72 (1H, s large, 2'-OH), 2.58 (2H, m, H-8b + H-10b); 2.43 (1H, dd, J<sub>AB</sub> = 14.2, J = 7.0, H-11a); 2.01 (1H, m, H-6<sub>A</sub>); 1.88 (1H, m, J<sub>AB</sub> = 12.0, J = 7.8, 3.8, H-6<sub>B</sub>); 1.75 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7).

25

## 2°) Par amidification du composé issue de l'exemple 32

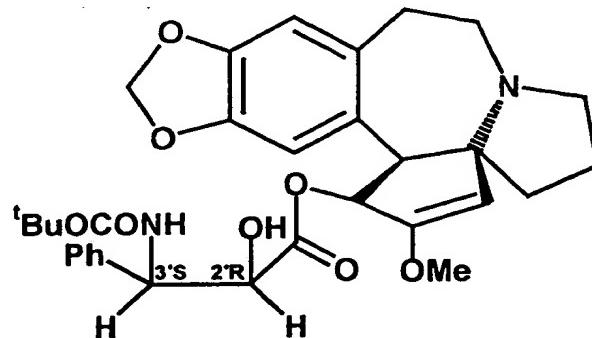
A une solution du produit issu de l'exemple 32 (60 mg; 0,125 mmol) dans l'acétate d'éthyle (850 µL), on ajoute une solution saturée 30 d'hydrogénocarbonate de sodium (850 µL) et du chlorure de benzoyle (19 µL; 0,163 mmol). Un précipité blanc se forme au cours de la réaction. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle, et lavé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite 3 fois par de l'acétate d'éthyle. Les 35 phases organiques réunies sont séchées et concentrées sous pression réduite. La purification du produit brut (65 mg) par chromatographie sur gel de silice 15-40 µm (2,5 g) (éluant: dichlorométhane/méthanol; 98/2) permet d'obtenir un

solide blanc (41 mg; 56%) ayant les mêmes caractéristiques que celui isolé par la méthode ci-dessus.

5

### Exemple 38

Préparation de la N-terbutoxycarbamoyl-2'-dé-(méthoxycarbonylméthyl)-3'-amino-néoharringtonine ou N-terbutoxycarbamoyl-phénylisosérate de céphalotaxyle par amidification du composé issu de l'exemple 32



10

A une solution du produit issu de l'exemple 32 (60 mg; 0,125 mmol) dans dichlorométhane (850  $\mu$ L), on ajoute une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (850  $\mu$ L) et du diterbutyldicarbonate (27 mg; 0,125 mmol). Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué à dichlorométhane, et lavé par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse est extraite 3 fois par du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées et concentrées sous pression réduite. La purification du produit brut (70 mg) par chromatographie sur gel de silice 15-40  $\mu$ m (3 g) (éluant: dichlorométhane/méthanol; 98/2) permet d'obtenir un solide blanc (40 mg; 55%). Le composé obtenu présente les caractéristiques suivantes:

**RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm, J Hz):**

7.27 (3H, m, *m,p*-Ph); 6.94 (2H, d,  $J = 6.6$ , *o*-Ph); 6.71 (1H, s, H-17 $^\alpha$ ); 6.66 (1H, s, H-14 $^\alpha$ ); 6.01 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.7$ , H-3); 5.90 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.06 (1H, s, H-1); 5.05 (1H, m, NH); 4.56 (1H, m, H-3'); 4.15 (1H, m, H-2'); 3.81 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.7$ , H-4); 3.69 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3.19 (1H, m, H-11 $\square$ ); 3.10 (1H, m, H-8 $\alpha$ ); 2.93 (1H, m, H-10 $\alpha$ ); 2.61 (2H, m, H-8 + H-10); 2.51 (1H, m, H-11 $\alpha$ ); 2.05 (1H, m, H-6 $_A$ ); 1.89 (1H, m, H-6 $_B$ ); 1.77 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7); 1.44 (9H, s,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ).

Revendications:

1. Un procédé de préparation d'un céphalotaxane porteur de chaîne latérale et/ou de son sel répondant à la formule ci-après:

5

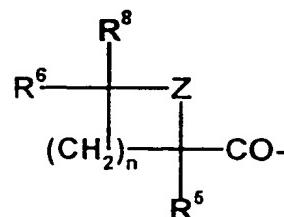


dans laquelle

10             $\Omega$  («oméga») est le radical représentant la partie terminale de la chaîne et -CO- celui représentant le carbonyle de la fonction ester liée au céphalotaxane,

le radical  $\Omega\text{-CO-}$  répondant,

15            - soit à la formule de l'hétérocycloalkane substitué ci-après:



où n est compris entre 1 et 8,

Z est un hétéroatome d'oxygène, d'azote ou de soufre,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont indépendamment l'un de l'autre

20            un hydrogène,

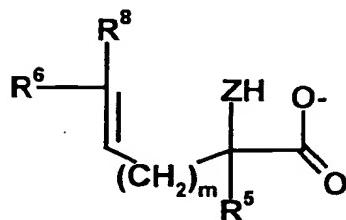
un radical hydrocarboné, saturé, insaturé ou aromatique, linéaire ou ramifié et/ou cyclique, notamment un alkyle, un alkényle, un alkynyle, un cycloalkyle, un cycloalkényle, un aryle, un hétérocycloalkyle, ledit radical hydrocarboné étant porteur ou non d'hétéroatome(s)

25            un éther oxygéné porteur de l'un des radicaux précédents

**ORIGINAL**

CABINET RECIMBEAU  
CONSEILS EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
26, Avenue Kléber  
75116 PARIS

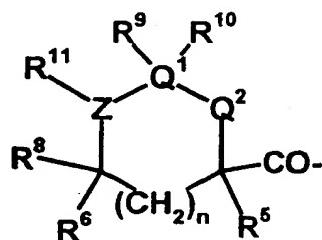
- soit à la formule de l'alcène linéaire ci-après:



dans laquelle  $m$  est compris entre 1 et 20,  $Z$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  sont définis comme ci-dessus,

5

- soit à la formule ci-après:



dans laquelle  $n$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  étant définis comme ci-dessus,  
 $Z$  et  $Q^2$  sont indépendamment l'un de l'autre des hétéroatomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,

10

$Q^1$  est un atome de carbone ou de silicium,

$R^9$  et  $R^{10}$  sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alcoxyle, un radical hydrocarboné, porteur ou non d'hétéroatomes, saturé, insaturé ou aromatique, linéaire ou ramifié et/ou cyclique, notamment un alkyle, un alkényle, un alkynyle, un cycloalkyle, un cycloalkényle, un aryle, un hétérocycloalkyle,  $R^9$  et/ou  $R^{10}$  pouvant être nuls ou confondus pour former un hétéroatome et/ou engager une liaison double avec  $Q^1$ , les radicaux  $R^9$  et  $R^{11}$  pouvant être nuls pour former une liaison multiple entre les deux atomes carbone qui les portent, et

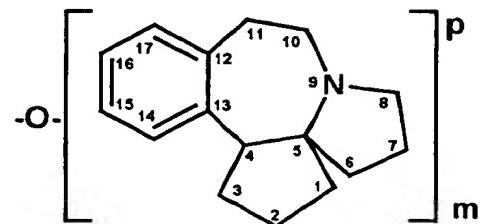
15

$R^{11}$  est un hydrogène, un arylcarbonyle, un alcoxycarbonyle, un aryloxycarbonyle ou un alkylcarbonyle,

20

dans laquelle

-O-CTN est la partie céphalotaxane ou ses sels, répondant à la formule suivante:



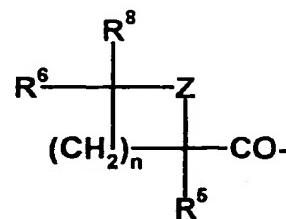
5 où m est égale à 1 ou 2 et p est une charge électronique unitaire comprise égale à 0 ou +1,

les deux types de radicaux  $\Omega$ - et -CTN décrits ci-dessus étant liés entre eux par un carboxylate porteur de liaison ester -CO-O-,

10

ledit procédé comprenant la mise en présence,

15 - soit d'un acide carboxylique de formule générale  $\Omega$ -CO-O-H ou un de ses sels, - soit d'une forme activée d'un acide de formule générale  $\Omega$ -CO-A ou un de ses sels, formules dans lesquelles

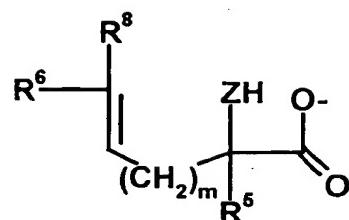


$\Omega$ -CO- répond à la formule suivante:

et où n, Z,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  sont définis comme ci-dessus,

20

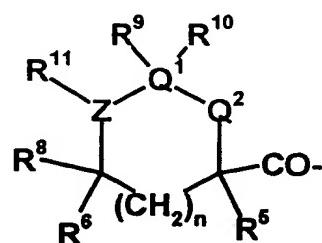
ou  $\Omega$ -CO- répond à la formule suivante:



et où  $m$  est compris entre 1 et 20,  $Z$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  sont définis comme ci-dessus,

5

ou  $\Omega\text{-CO-}$  répond à la formule suivante:

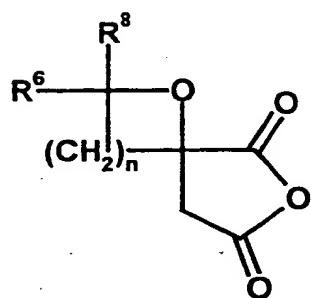


et où  $n$ ,  $Z$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  et  $R^{11}$  sont définis comme ci-dessus,

10

$A$  représente

- soit d'un anhydride cyclique répondant à la formule suivante:



15

dans laquelle n, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme ci-dessus,  
 cette réaction étant complétée par la méthylation du carboxyle primaire ainsi  
 formé,

5 avec:

- soit un céphalotaxane, ou l'un de ses sels, porteur d'un groupement hydroxyle libre, et répondant à la formule H-O-CTN, dans laquelle CTN est défini comme ci-dessus,

10

- soit un alcoolate métallique répondant à la formule M-O-CTN, dans laquelle CTN étant défini comme ci-dessus et M est un métal,

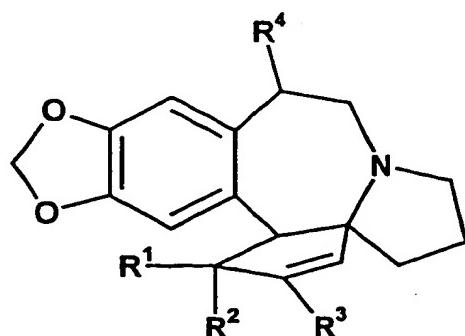
15

- soit une forme activée au niveau de sa fonction alcool, répondant à la formule Y-O-CTN, dans laquelle -O-CTN est défini comme ci-dessus et Y est, soit un groupement partant laissant une charge négative sur l'atome d'oxygène par la scission entre Y- et -O-CTN, soit laissant un carbocation par la scission entre Y-O- et -CTN,

20

en présence éventuellement d'un ou de plusieurs adjuvants réactionnels pour former ledit céphalotaxane porteur de chaîne latérale, et/ou son sel.

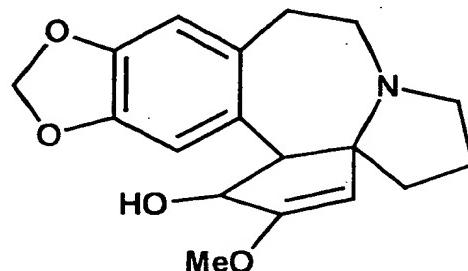
2. Le procédé de la revendication 1 dans lequel Z est un atome d'oxygène et le céphalotaxane H-O-CTN est une céphalotaxine ou l'un de ses sels



25 répondant à la formule suivante:

dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène un hydroxyle libre ou un alkoxy.

3. Le procédé de la revendication 2 dans lequel le céphalotaxane H-O-CTN est  
5 la céphalotaxine ou l'un de ses sels telle que R<sup>1</sup> représente un hydroxyle, R<sup>2</sup>



représente un méthoxy, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représentent chacun un hydrogène.

4. Le procédé de l'une des revendications 1 à 3 dans lequel R<sup>5</sup> est un  
hydrogène.

10

5. Le procédé de l'une des revendications 1 à 3 dans lequel R<sup>5</sup> est -CH<sub>2</sub>-CO-O-Me.

- 15 6. Le procédé de l'une des revendications 1 à 5 dans lequel n = 1 à 4, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup>  
représentent chacun un radical méthyle.

7. Le procédé de l'une des revendications 1 à 5, dans lequel n = 1 ou 2, R<sup>6</sup> est  
un radical phényle et R<sup>8</sup> un hydrogène.

- 20 8. Le procédé de la revendication 1 dans lequel R<sup>5</sup> est -CH<sub>2</sub>-CO-O-Me, le  
céphalotaxane est celui de la revendication 3, n = 0, Z est un atome d'azote et  
R<sup>8</sup> un hydrogène.

9. Le procédé de l'une des revendications 1 à 8, dans lequel A est un radical  
de formule Ω-CO-O- dans laquelle Ω est défini comme dans la revendication

25 1.



10. Le procédé de l'une des revendications 1 à 8, dans lequel A est un halogénure.

11. Le procédé de l'une des revendications 1 à 8, dans lequel A est un radical capable d'engendrer, dans le composé  $\Omega\text{-CO-A}$ , la coupure de la liaison entre le groupement carbonyle et le substituant A, pour obtenir  $\Omega\text{-CO}^+$  et  $\text{A}^-$ .

12. Le procédé de l'une des revendications 1 à 8, dans lequel A est un radical choisi parmi les substituants

10 méthoxyformyloxy de formule  $\text{MeOCOO}-$ ,

trifluoroacétyloxy de formule  $\text{CF}_3\text{COO}-$ ,

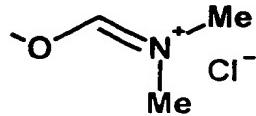
alkylsulfonyloxy de formule  $\text{RSO}_3-$ ,

phosphoxy de formule  $(\text{RO})_2\text{PO}-$ ,

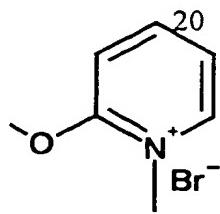
halophosphoxy de formule  $\text{ROP(Cl)O}-$ ,

15 trialkylsilyloxy de formule  $\text{R}_3\text{SiO}-$ ,

chlorure de diméthyl-formamidinium de formule



et bromure d'acyloxy-pyridinium de formule



25

formules dans lesquelles R représente un substituant alkyle.

13. Le procédé de l'une des revendications 1 à 8, dans lequel A est un radical 2,4,6-trichlorobenzoyloxy.

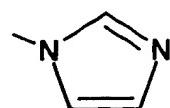
30

14. Le procédé d la revendication 13 tel que le réactif de formule  $\Omega\text{-CO-A}$ ,

dans laquelle A est un radical 2,4,6-trichlorobenzoyloxy, est obtenu par mise en contact de l'acide  $\Omega\text{-CO-OH}$ , tel que défini dans la revendication 1, et du chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle en présence d'un ou plusieurs adjuvants d'O-acylation.

5

15. Le procédé de l'une des revendications 1 à 8, dans lequel A est un radical répondant à la formule suivante:



10 16. Le procédé de la revendication 15 tel que le réactif de formule  $\Omega\text{-CO-A}$  est obtenu par mise en contact de l'acide  $\Omega\text{-CO-OH}$ , tel que défini dans la revendication 1, et du carbonyl-diimidazole en présence d'une base forte.

17. Le procédé de la revendication 16, dans lequel la base forte est un  
15 alkoxyde.

18. Le procédé de l'une des revendications précédentes, dans lequel l'adjuvant de couplage est un carbodiimide substitué et/ou un adjuvant basique tel que, par exemple une amine tertiaire.

20

19. Le procédé de la revendication 18, dans lequel le carbodiimide substitué est choisi parmi le cyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,3-diisopropylcarbodiimide (DIC) et le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide.

25

20. Le procédé de l'une des revendications précédentes, dans lequel l'alcoolate de céphalotaxine répondant à la formule suivante:

dans laquelle M et CTN sont définis comme dans la revendication 1,

est obtenu en mettant en présence une céphalotaxine répondant à la formule

5 suivante:



dans laquelle CTN est défini comme dans la revendication 1,

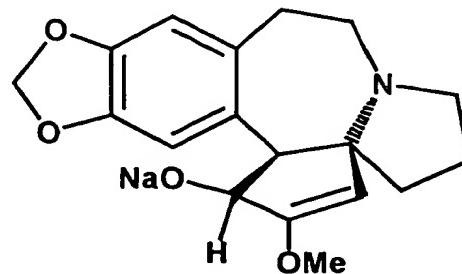
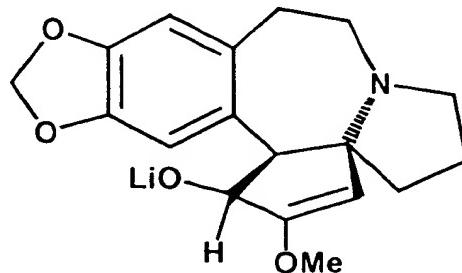
10

avec le métal lui-même, un amidure, un hydrure métallique ou un alkyl-métal.

21. Le procédé de l'une des revendications 1 à 20 dans lequel M est un métal alcalin, tel que du lithium, du potassium ou du sodium.

15

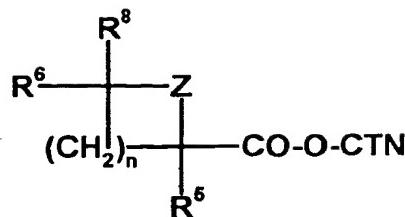
22. L'alcoolate lithien de la céphalotaxine répondant à la formule ci-après:



23. L'alcoolate sodique de la céphalotaxine répondant à la formule ci-après:

24. Un céphalotaxane porteur de chaîne latérale ou ses sels, répondant à la

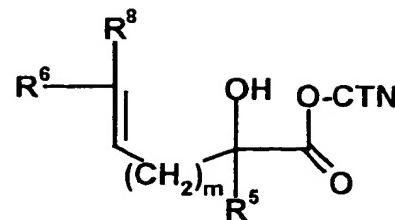
formule ci-après:



dans laquelle

- n est compris entre zéro et huit,
- 5 Z est un hétéroatome d'oxygène, d'azote ou de soufre,
- R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont indépendamment l'un de l'autre
- un hydrogène,
- un radical hydrocarboné, saturé, insaturé ou aromatique, linéaire ou ramifié et/ou cyclique, notamment un alkyle, un alkényle, un alkynyle, un cycloalkyle, un cycloalkényle, un aryle, un hétérocycloalkyle, ledit radical hydrocarboné étant porteur ou non d'hétéroatome(s)
- 10 un éther oxygéné porteur de l'un des radicaux précédents
- CTN est défini selon comme dans l'une des revendications 1 à 3
- 15 à l'exception des composés pour lesquels Z est un atome d'oxygène et,
  - 1°) n = 2 ou 3, et simultanément R<sup>5</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> et R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = méthyle,
  - 2°) n = 2 et simultanément R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = méthyle et R<sup>5</sup> = OMe ou hydroxyle,
  - 20 3°) n = 3 et simultanément R<sup>6</sup> est un hydroxyle lorsque R<sup>8</sup> est un radical méthyle et R<sup>5</sup> un radical -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

25. Un céphalotaxane porteur de chaîne latérale ou ses sels, répondant à la formule ci-après:



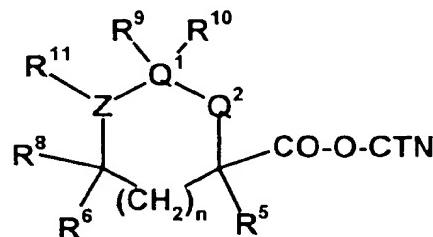
dans laquelle

m, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont tels que définis dans la revendication 1 et CTN est tel que défini dans l'une des revendications 1 à 3,

5 à l'exception du composé pour lequel lorsque  $m = 2$ ,  $R^5 = CH_2CO_2CH_3$ ,  $R^6 = R^8 =$  méthyle et CTN est tel que défini dans la revendication 3.

26. Le céphalotaxane de la revendication 25 dans lequel le radical R<sup>5</sup> est le  
10 radical -CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>.

27. Un céphalotaxane porteur de chaîne latérale ou ses sels, répondant à la formule ci-après:



15 dans laquelle  $n$ ,  $Z$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  et  $R^{11}$  étant définis  
comme dans la revendication 1.

et CTN est défini comme dans l'une des revendications 1 à 3.

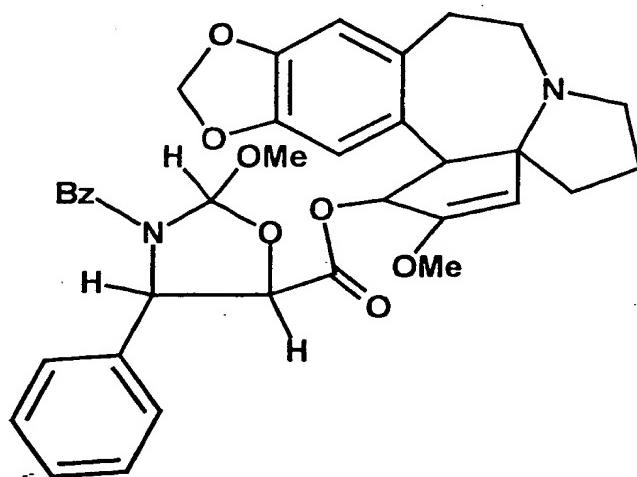
28. Le céphalotaxane de la revendication 27 dans lequel Q<sup>2</sup> est un atome  
20 d'oxygène.

29. Le céphalotaxane de la revendication 28 dans lequel Z est un atome

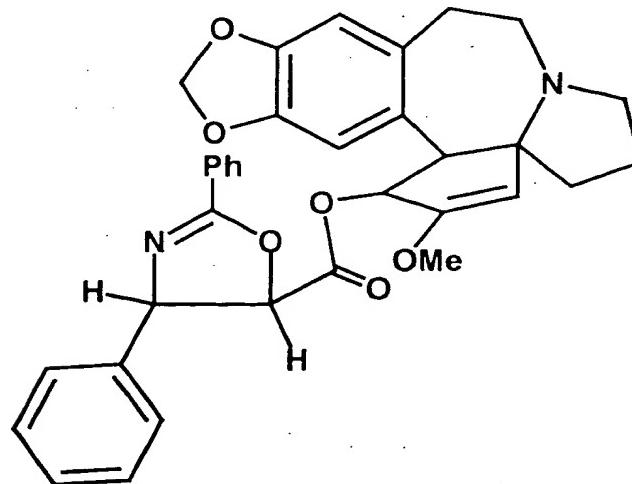
d'azote.

30. Le céphalotaxane de la revendication 29 dans lequel  $n = 0$ .

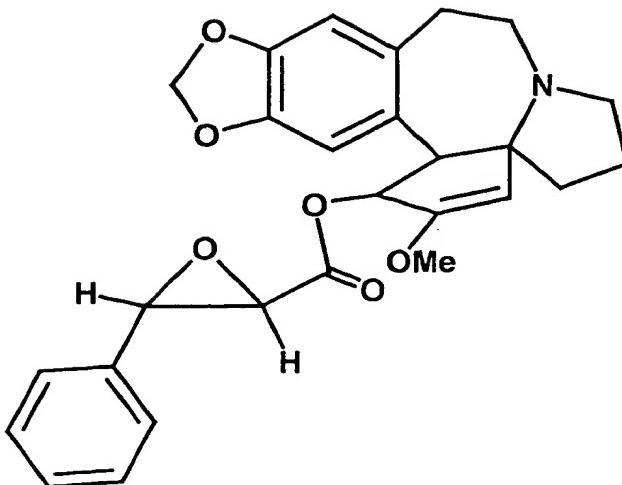
- 5 31. Un céphalotaxane porteur de chaîne latérale répondant à la formule ci-après:



32. Un céphalotaxane porteur de chaîne latérale répondant à la formule ci-après:



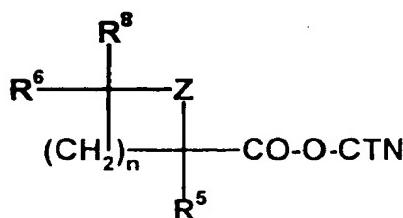
- 10 33. Le céphalotaxane porteur de chaîne latérale répondant à la formule ci-après:



34. Le procédé de l'une des revendications 1 à 21 dans lequel

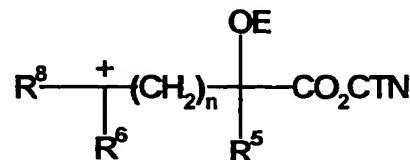
- lorsque la chaîne latérale cyclique du céphalotaxane porteur de chaîne latérale et/ou de son sel répondant à la formule:

5



dans laquelle  $n$ ,  $R^8$ ,  $R^6$ ,  $R^5$ , CTN et Z sont définis comme dans la revendication 1,

la dite chaîne est ouverte par un agent et/ou un radical électrophile protonique  
10 ou aprotonique E en milieux aqueux ou non aqueux, pour donner un intermédiaire répondant à la formule suivante:



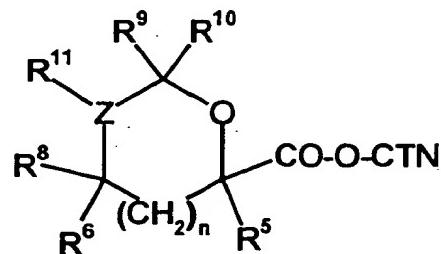
dans laquelle  $n$ , CTN,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  étant définis comme ci-dessus, E  
15 est soit un hydrogène soit le radical électrophile provisoirement ou

15

définitivement fixé,

lequel intermédiaire ci-dessus est susceptible d'être attaqué par un agent ou un radical nucléophile Z, volontairement ajouté ou, à défaut, présent dans le 5 milieu, et

- lorsque la chaîne latérale cyclique du céphalotaxane porteur de chaîne latérale et/ou de son sel répond à la formule:

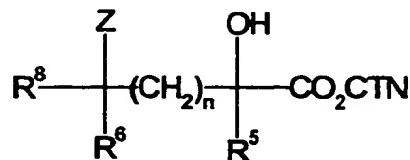


10 dans laquelle n, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰ et R¹¹ sont définis comme dans la revendication 1,

ladite chaîne est ouverte par hydrolyse ou solvolysé ménagée en présence éventuellement d'un adjuvant d'activation et/ou d'ouverture.

15.

- pour obtenir un céphalotaxane porteur de chaîne latérale ouverte de formule:



dans laquelle n, CTN, R⁵, R⁶ et R⁸ sont définis comme dans la revendication 1, Z est

- soit un hétéroatome porteur d'un hydrogène ou d'un radical R¹¹,
- 20 - soit un hydrogène, un radical hydrocarboné, porteur ou non d'hétéroatomes, saturé, insaturé ou aromatique, linéaire ou ramifié et/ou cyclique, notamment un alkyle, un alkényle, un alkynyle, un cycloalkyle, un

cycloalkényle, un aryle ou un hétérocycloalkyle.

35. Le procédé de l'une des revendications 1 à 21 et 34 dans lequel les acides répondant à la formule générale suivante:

5



dans laquelle le radical  $\Omega$  est défini comme dans la revendication 1, équivalente au mélange racémique contenant les composés de formule  $(+)$ - $\Omega\text{-CO-OH}$  et  $(-)$ - $\Omega\text{-CO-OH}$  telles que  $(+)$ - $\Omega\text{-CO-OH}$  représente son énantiomère dextrogyre et  $(-)$ - $\Omega\text{-CO-OH}$  représente son énantiomère lévogyre.

10

sont obtenus

a) par mise en présence

dudit mélange racémique ou de l'une de ses formes activées de formule



15

telle que définie dans la revendication 1,

ledit mélange racémique ou ladite forme activée engendant respectivement:

- soit un anion répondant à la formule  $(\Omega\text{-CO-O})^-$
- soit un cation répondant à la formule suivante  $(\Omega\text{-CO})^+$

20

avec une forme énantiomériquement pure d'une entité chirale, dite «agent de dédoublement» symbolisé par  $\Delta^*$  (delta étoile) susceptible de former:

25

-soit une combinaison stable, par liaison covalente,

-soit une combinaison labile, facilement reversible, par liaison

hydrogène ou par interaction hydrophobe

-soit une liaison de labilité intermédiaire par interaction électrostatique,

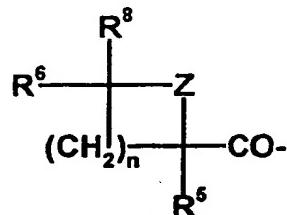
pour obtenir un mélange diastéréoisomérique de  $\Omega\text{-CO-O-}\Delta^*$  et de  $\Omega\text{-CO-}\Delta^*$

30

b) puis par séparation physique du mélange des deux diastéréoisomères ou des deux complexes ou plus généralement des deux nouvelles entités

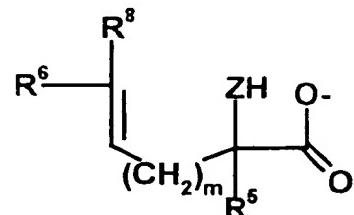
physiquement et/ou chimiquement différentes ainsi obtenues,

- c) puis par régénération et finalement séparation de chacun des énantiomères de formule générique  $\Omega^*$ -CO-OH
- 5 dans laquelle  $\Omega^*$  («oméga étoile») représente le symbole générique du même radical chiral sous l'une ou l'autre de ses formes énantiomériquement pures, équivalent aux formules suivantes: (+)- $\Omega$ -CO-OH et (-)- $\Omega$ -CO-OH définies comme ci-dessus.
- 10 36. Le procédé de la revendication 35 dans lequel  $\Omega$ -CO- est un radical répondant à la formule suivante:



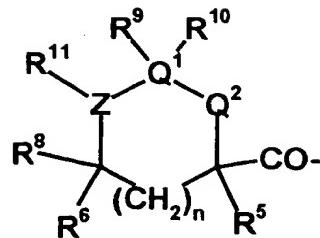
dans laquelle n, Z, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> et R<sup>5</sup> sont définis comme dans la revendication 1.

- 15 37. Le procédé de la revendication 35 dans lequel  $\Omega$ -CO- est un radical répondant à la formule suivante:



dans laquelle m, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme dans la revendication 1.

- 20 38. Le procédé de la revendication 35 dans lequel  $\Omega$ -CO- est un radical répondant à la formule suivante:



dans laquelle laquelle n, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, Z, Q<sup>2</sup>, Q<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> sont définis comme dans la revendication 1.

- 5    39. Le procédé de l'une des revendications 35 à 38 dans lequel la combinaison stable est représentée par un ester répondant à la formule  $\Omega\text{-CO-O-}\Delta^*$  **telle que**  $\Omega$  et  $\Delta^*$  sont définis comme dans la revendication 35, ladite combinaison stable étant obtenue par mise en présence de l'acide avec un alcool chiral répondant à la formule  $\text{HO-}\Delta^*$  **telle que**  $\Delta^*$  est défini comme dans la revendication 35, selon le procédé de la revendication 1.
- 10    40. Le procédé de l'une des revendications 35 à 38 dans lequel la combinaison stable est représentée par un amide répondant à l'une des deux formules  $\Omega\text{-CO-NH-}\Delta^*$  ou  $\Omega\text{-CO-N-}\Delta^*$  **dans lesquelles**  $\Omega$  et  $\Delta^*$  sont définis comme dans la revendication 35, ladite combinaison stable étant obtenue par mise en présence de l'acide avec une amine chirale primaire ou secondaire répondant aux deux formules  $\text{H}_2\text{N-}\Delta^*$  ou  $\text{NN=}\Delta^*$  **telles que**  $\Delta^*$  est défini comme dans la revendication 35, selon le procédé de la revendication 1.
- 15    41. Le procédé de l'une des revendications 35 à 38 dans lequel la combinaison stable est représentée par un thioester répondant à la formule  $\Omega\text{-CO-S-}\Delta^*$  **dans laquelle**  $\Omega$  et  $\Delta^*$  sont définis comme dans la revendication 35 ladite combinaison stable étant obtenue par mise en présence de l'acide avec un thioalcool chiral répondant à la formule  $\text{HS-}\Delta^*$  **telle que**  $\Delta^*$  est défini comme dans la revendication 35, selon le procédé de la revendication 1.
- 20    42. Le procédé de l'une des revendications 35 à 38 dans lequel la combinaison

ionique est représentée par un sel préparé par simple mise en présence de l'acide avec une amine chirale et répondant l'une des trois formules suivantes:



5

dans lesquelles  $\Omega$  et  $\Delta^*$  sont définis comme dans la revendication 35.

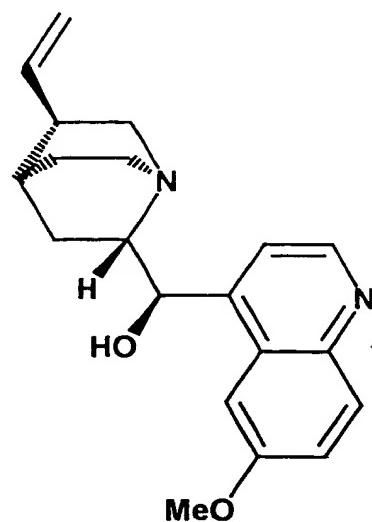
43. Le procédé de l'une des revendications 35 à 38 dans lequel la mise en jeu d'une combinaison basée sur une liaison labile est réalisée sous la forme d'une chromatographie à l'aide d'une phase stationnaire chirale.  
10

44. Le procédé de l'une des revendications 35 à 38 dans lequel la mise en jeu d'une combinaison basée sur une liaison labile interatomique ou intermoléculaire au sein d'un réseau cristallin est réalisée sous la forme d'un  
15 cristallisation fractionnée amorcée par un précurseur chiral.

45. Le procédé de la revendication 39 dans lequel l'alcool chiral  $\text{HO}\text{-}\Delta^*$  est la (-)-quinine répondant à la formule suivante:

20

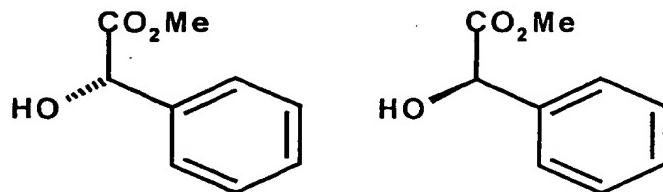
25



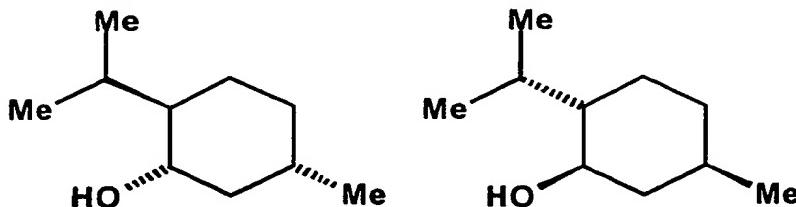
30



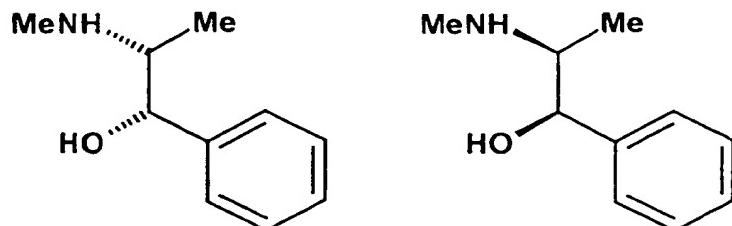
46. Le procédé de la revendication 39 dans lequel l'alcool chiral HO- $\Delta^*$  est le (-)- ou le (+) mandélate de méthyle répondant aux formules suivantes



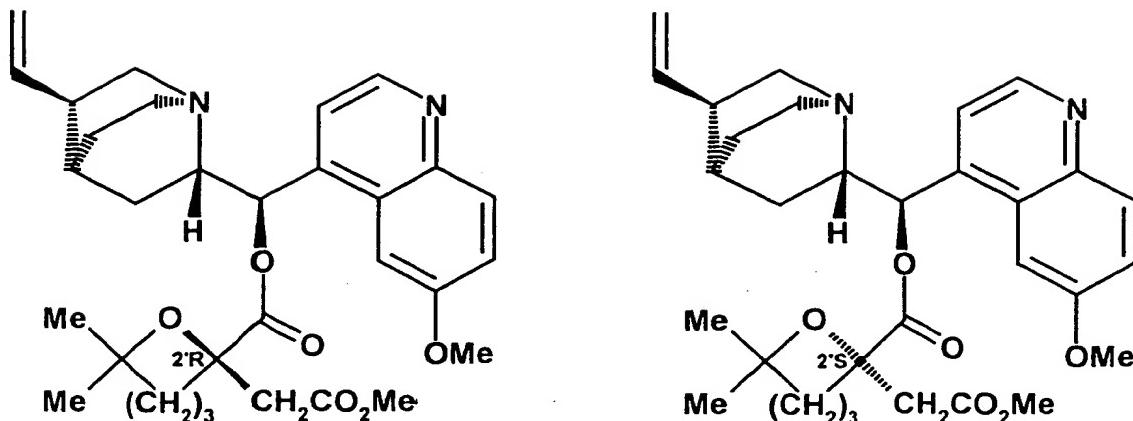
5 47. Le procédé de la revendication 39 dans lequel l'alcool chiral HO- $\Delta^*$  est (-) ou le (+)-menthol répondant répondant aux formules suivantes:



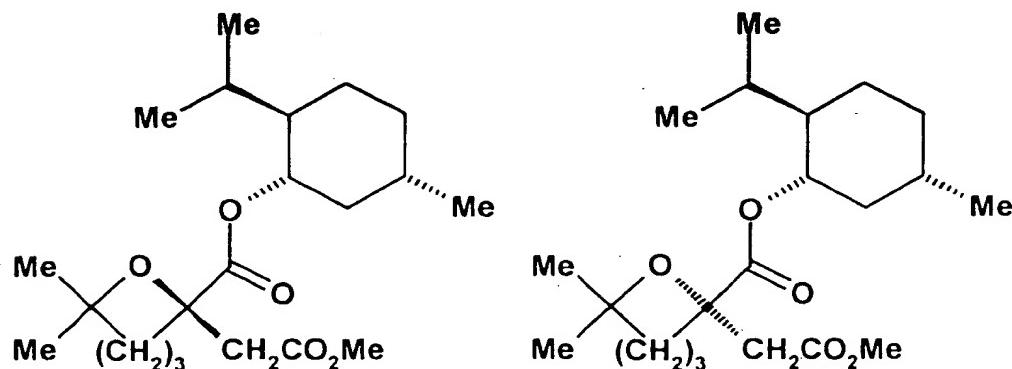
10 48. Le procédé de la revendication 42 dans lequel l'amine chiral H2N- $\Delta^*$  est la (-)- ou la (+)-éphédrine répondant aux formules suivantes:



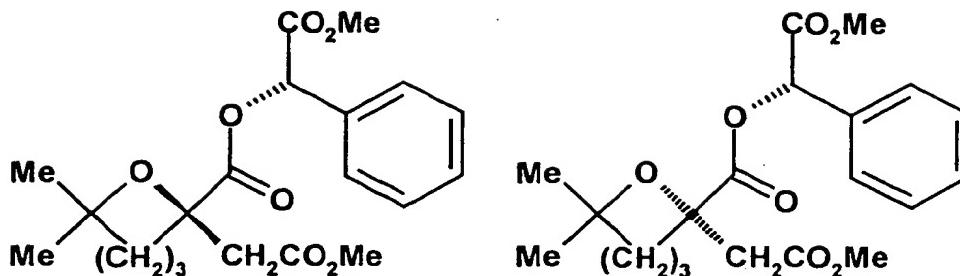
49. Le (2'R)-(-)-homoharringtonate de (-)-quinine et le (2'S)-(-)-homoharringtonate de (-)-quinine répondant respectivement aux deux formules ci-après:



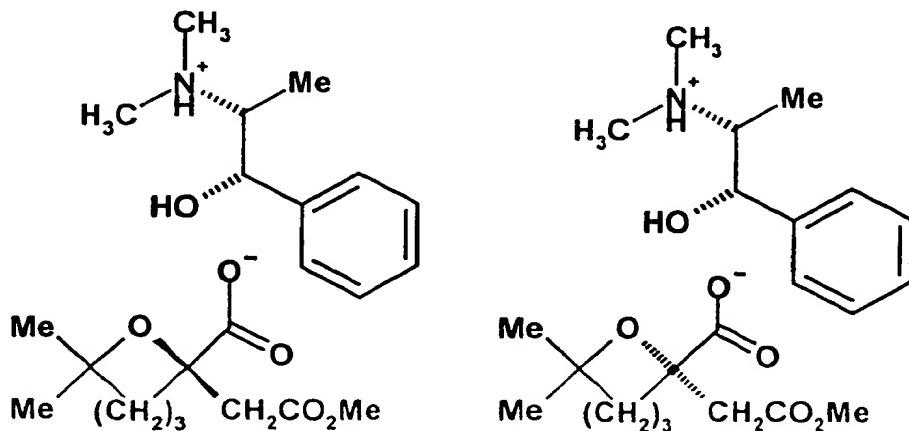
50. Le (2'R)-(-)-homoharringtonate de (-)-menthyl et le (2'S)-(-)-homoharringtonate de (-)-menthyl répondant respectivement aux deux formules ci-après:



51. Le (2'R)-(-)-homoharringtonate de (-)-méthylmendélate et le (2'S)-(-)-homoharringtonate de (-)-méthylmendélate répondant respectivement aux deux formules ci-après:

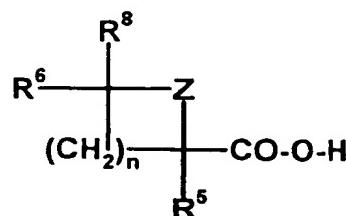


52. Le (2'R)-(-)-hydro-homoharringtonate de (-)-éphédrinium et le (2'S)-(-)-hydro-homoharringtonate de (-)-éphédrinium répondant respectivement aux deux formules ci-après:



5

53. Le procédé de l'une des revendications 1 à 21 et 34 à 48 dans lequel lorsque l'acide carboxylique est l'acide hétérocycloalcane carboxylique tertiaire répondant à la formule ci-après:



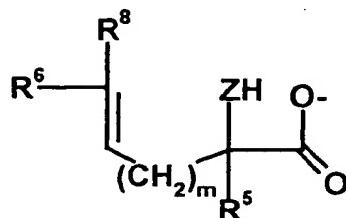
dans laquelle n, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme dans la revendication 1,

ledit acide est obtenu par traitement

dans un solvant aprotonique ou protonique, éventuellement en présence d'un adjvant de cyclisation et/ou d'un agent déshydratant, ledit traitement étant

accompagné éventuellement d'un entraînement physique de l'eau formée,

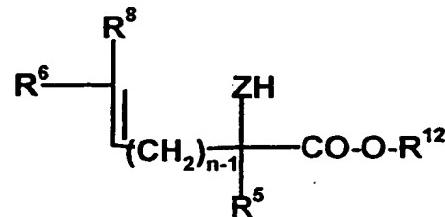
soit d'un acide éthylénique tertiaire ouvert correspondant répondant à la formule:



5

dans laquelle m, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme dans revendication 1,

soit d'un ester éthylénique tertiaire ouvert correspondant répondant à la formule:



- 10 dans laquelle n est compris entre 1 et 8, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme dans la revendication 1, R<sup>12</sup> représente R<sup>5</sup> et/ou un groupement protecteur des acides et/ou un groupement chiral,  
 R<sup>12</sup> étant ensuite retiré soit par simple saponification, soit par hydrogénolyse, ou plus généralement, toute méthode de l'état de l'art pour l'enlèvement de  
 15 groupements protecteurs des acides.

54. Le procédé de la revendication 53 dans lequel l'adjuvant de cyclisation est absent, la réaction de cyclisation ayant lieu par simple chauffage.

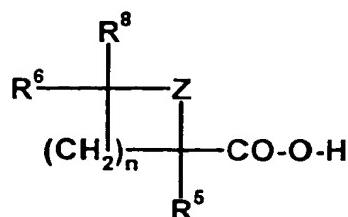
20 55. Le procédé de la revendication 53 dans lequel l'adjuvant de cyclisation est un acide protonique ou un acide aprotonique, y compris sous une forme immobilisée.

56. Le procédé de la revendication 55 dans lequel l'acide est un acide

sulfonique ou un acide formique.

57. Le procédé l'une des revendications 53 à 56 dans lequel Z est un oxygène.

- 5 58. L'acide hétérocycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



dans laquelle n est compris entre 1 et 8, Z, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> étant définis comme dans la revendication 1, et R<sup>5</sup> n'étant pas un hydrogène,

10

à l'exception des composés pour lesquels, Z étant un atome d'oxygène,

1°) n = 0 et R<sup>5</sup> est un radical -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H ou -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, et R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> ne sont pas simultanément un hydrogène,

15

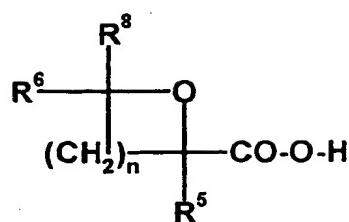
2°) n = 2 et simultanément R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = méthyle et R<sup>5</sup> = OMe ou hydroxyle,

3°) n = 2 et simultanément R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = méthyle et R<sup>5</sup> est un radical -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H ou -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

20

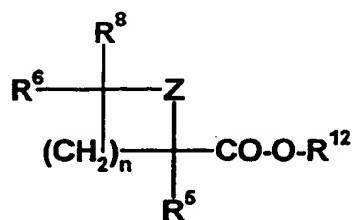
4°) n = 3 et simultanément R<sup>6</sup> est un hydroxyle et R<sup>8</sup> est un méthyle et R<sup>5</sup> un radical -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

59. L'acide oxacycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



dans laquelle n étant compris entre 1 et 8,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  sont définis comme dans la revendication 1, mais ne sont pas simultanément un hydrogène.

- 5 60. L'ester hétérocycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:

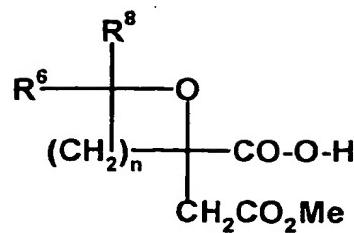


- 10 dans laquelle n étant compris entre 0 et 8, Z,  $R^6$ ,  $R^8$ , sont définis comme dans la revendication 1,  $R^5$  n'étant pas un hydrogène et  $R^{12}$  n'étant pas un radical CTN comme défini dans la revendication 1.

à l'exception des composés pour lesquels, Z étant un atome d'oxygène,

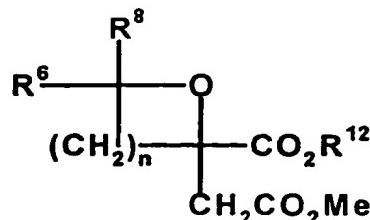
- 1°) n = 2 ou 3, et  $R^5 = CH_2CO_2CH_3$  et  $R^6 = R^8 =$  méthyle,  
 2°) n = 2 et  $R^6 = R^8 =$  méthyle, et  $R^5 = OMe$  ou hydroxyle,  
 3°) n = 3 et  $R^6$  est un hydroxyle et  $R^8$  est un radical méthyle et  $R^5$  un radical  $-CH_2CO_2CH_3$ .

- 20 61. L'hémiester oxacycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



dans laquelle n est compris entre 1 et 8, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme dans la revendication 1.

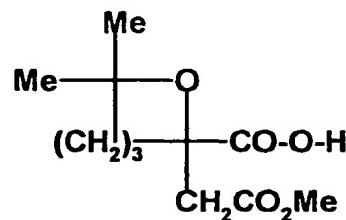
62. L'hémiester oxacycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et  
5 chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



dans laquelle n étant compris entre 1 et 8, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme dans la revendication 1, R<sup>12</sup> est un radical hydrocarboné autre que le radical CTN défini dans la revendication 1.

10

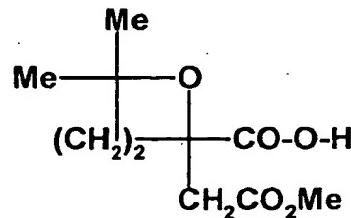
63. L'hémiester oxacycloalcane carboxylique tertiaire ou acide anhydro-homo-harringtonique, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



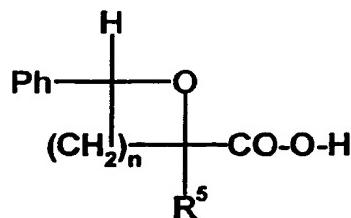
15

64. L'hémiester oxacycloalcane carboxylique tertiaire ou acide anhydro-

harringtonique, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:

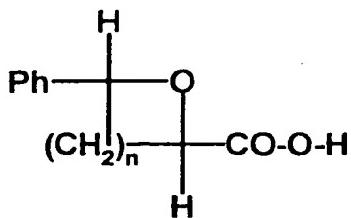


65. L'acide oxacycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et  
5 chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



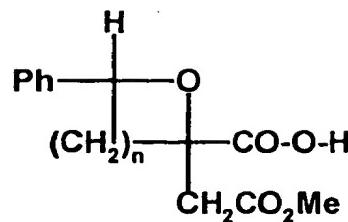
dans laquelle  $n$  étant compris entre 1 et 8,  $\text{R}^5$ , est défini comme dans le revendication 1.

- 10 66. L'acide oxacycloalcane carboxylique, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



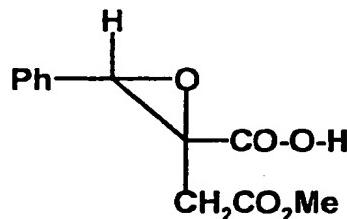
dans laquelle  $n$  est compris entre 1 et 8.

- 15 67. L'acide oxacycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:

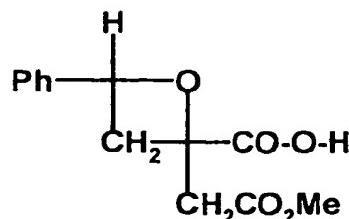


dans laquelle n est compris entre 1 et 8.

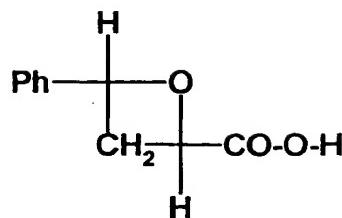
68. L'acide oxacycloalcane carboxylique tertiaire ou acide oxanhydro-néoharringtonique, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



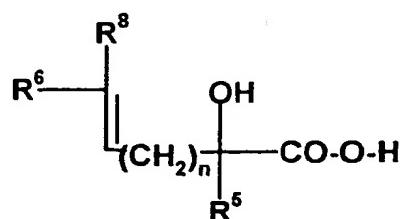
69. L'acide oxacycloalcane carboxylique tertiaire ou acide oxanhydro-néohomo-harringtonique, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



70. L'acide oxacycloalcane carboxylique, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:

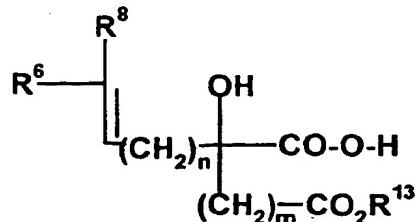


71. L'acide alcène carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



5 dans laquelle  $n$  étant compris entre 1 et 8,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^8$ , étant définis comme dans la revendication 1, à la condition qu'ils ne représentent pas simultanément un hydrogène,  $\text{R}^5$  n'étant pas un hydrogène ou un hétéroatome.

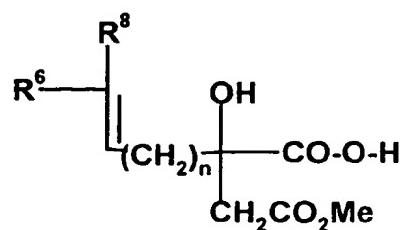
10 72. L'acide alcène carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



15 dans laquelle  $n$  étant compris entre 1 et 8,  $m$  étant compris entre 1 et 8,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^8$  sont définis comme dans la revendication 1 et  $\text{R}^{13} = \text{R}^{12}$ .

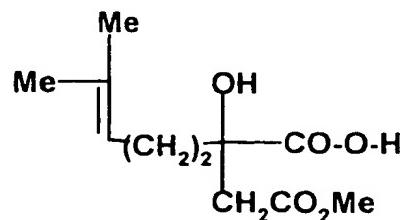


73. L'acide alcène carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:

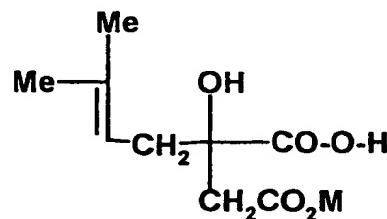


5 dans laquelle  $n$  étant compris entre 1 et 8,  $R^6$ ,  $R^8$  étant définis comme dans la revendication 1 à la condition qu'ils ne représentent pas un hydrogène.

10 74. L'acide alcène carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



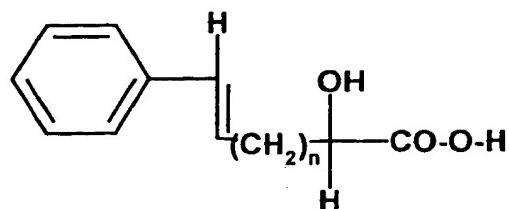
75. L'acide alcène carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



15

76. L'acide alcène carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses

formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



dans laquelle n étant compris entre 1 et 8.

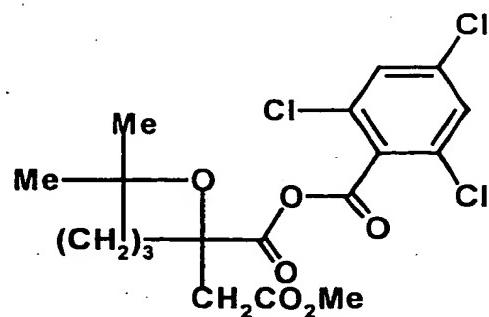
5

77. Le composé de la revendication 76 dans lequel n = 1.

78. Anhydrides d'un acide selon l'une des revendications 57 à 69 de formule  
10 générale  $\Omega\text{-CO-O-CO-}\Omega$  dans laquelle  $\Omega$  est défini comme dans la  
revendication 1.

79. Anhydrides mixtes d'un acide de l'une des revendications 57 à 69 répondant à la formule  $\Omega\text{-CO-A}$  où A est tel que défini dans la revendication  
15 12, 13 ou 15.

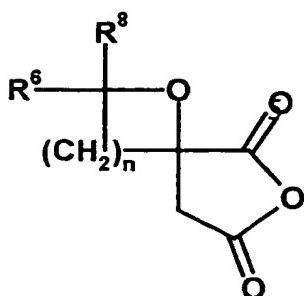
80. L'anhydride mixte répondant à la formule suivante:



81. Chlorures d'un acide de l'une des revendications 57 à 69 répondant à la  
20 formule générale  $\Omega\text{-CO-X}$ , X étant un halogène.



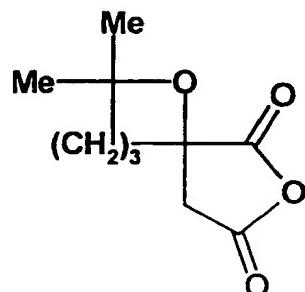
82. Les anhydrides cycliques répondant à la formule suivante:



10

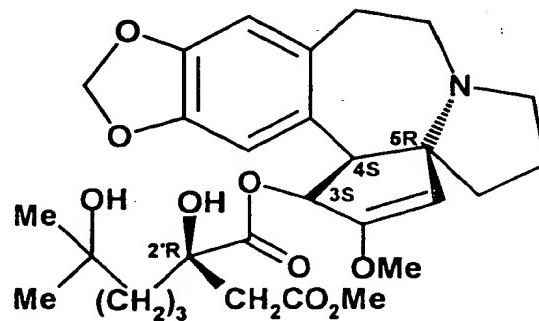
$n$ ,  $R^6$  et  $R^8$ , étant définis comme dans la revendication 1.

83. L'anhydride cyclique répondant à la formule suivante:



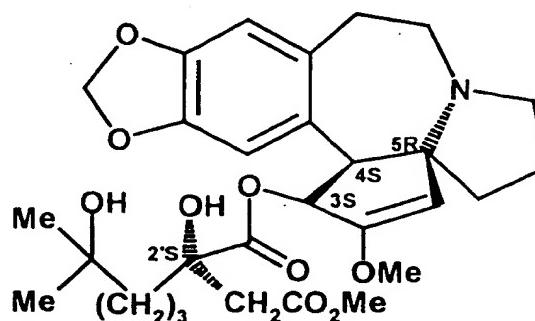
84. Le procédé de l'une des revendications 1 à 21 et 34 à 48 dans lequel le céphalotaxane porteur de chaîne latérale est purifié sous forme de sel par chromatographie utilisant une phase mobile sans solvant organique, dans lequel la phase stationnaire est constituée d'une phase inverse hydrophobe la phase mobile étant une solution ajustée à un pH compris entre 2 et 4,5 à l'aide d'un tampon formé d'un acide et d'un sel alcalin ou d'ammonium et d'un ou plusieurs adjuvants tels que des atténuateurs d'effet silanol, le sel de céphalotaxine étant soit engendré à partir d'un acide minéral, tel qu'un chlorydrate, un sulfate, un phosphate un nitrate, un perchlorate ou organique tel qu'un tartrate, un malate, un citrate, un lactate.

85. Procédé de l'une des revendications 1 à 21 et 34 à 48 qui comprend une étape de purification chromatographique d'une homoharringtonine d'origine naturelle, hémisynthétique ou synthétique, en vue d'un usage médicamenteux répondant à la formule suivante:



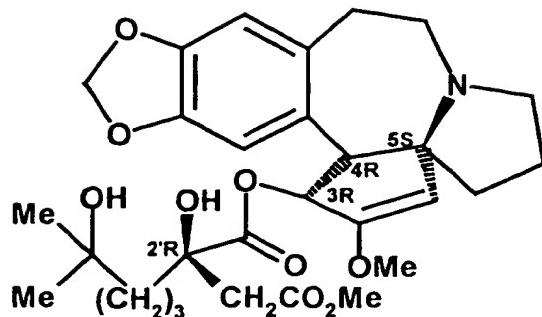
permettant de retirer l'impureté apparenté indésirable nommée 2'-épi-homoharringtonine résultant:

a) soit d'un processus d'hémisynthèse au cours duquel a été introduit un acide homoharringtonique synthétique de pureté énantiomérique insuffisante, l'impureté



présentant alors la configuration absolue répondant à la formule suivante:

b) soit d'un processus de synthèse ou d'hémisynthèse, ou d'un processus naturel de biosynthèse dans la plante, au cours duquel a été introduite une céphalotaxine de pureté énantiomérique insuffisante, ou sous la forme d'un artefact par racémisation partielle de la partie céphalotaxine, l'impureté qui possède des propriétés chromatographiques strictement identique dans un système non chirale, présentant alors la configuration absolue opposée à celle ci-dessus (énantiomère) et répondant à la formule suivante:



par la mise en oeuvre spéciale de l'un des systèmes chromatographiques suivants:

5

**A) Phase stationnaire:**

alkyl- ou phényl- ou alkylphényl- ou phénylalkyl-silane.

10

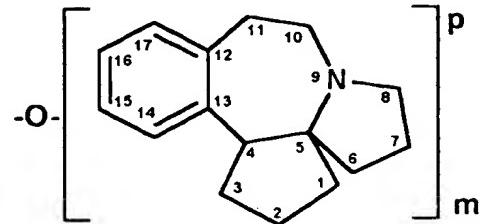
**B) Phase mobile:**

eau-tétrahydrofurane, eau-méthanol, eau-acetonitrile ou tout autre phase mobile de sélectivité équivalente

- 15        86. Procédé de purification et de contrôle chromatographique d'une homoharringtonine d'origine naturelle, hémisynthétique ou synthétique, tel que décrit dans la revendication 85 mais permettant de pallier à la double insuffisance de pureté énantiomérique de ses demi-précursors, soit, à la fois sur le précurseur de la chaîne latérale (dit acide homoharringtonique) et la céphalotaxine, que ces deux parties soient chacune engendrée indépendamment par un processus de synthèse totale, d'hémisynthèse ou naturel, au sein de la plante (biosynthèse), c'est à dire le retrait de l'énantiomère de configuration absolue non naturelle de l'homoharringtonine,  
 20        grâce à la mise en oeuvre d'une phase stationnaire chirale à l'échelle préparative  
 25

dans laquelle

-O-CTN est la partie céphalotaxane ou ses sels, répondant à la formule suivante:



où m est égale à 1 ou 2 et p est une charge électronique unitaire comprise égale à 0 ou +1,

5

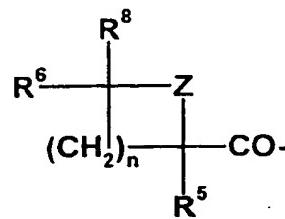
les deux types de radicaux  $\Omega$ - et -CTN décrits ci-dessus étant liés entre eux par un carboxylate porteur de liaison ester -CO-O-,

10 ledit procédé comprenant la mise en présence,

15

- soit d'un acide carboxylique de formule générale  $\Omega$ -CO-O-H ou un de ses sels,
- soit d'une forme activée d'un acide de formule générale  $\Omega$ -CO-A ou un de ses sels, formules dans lesquelles

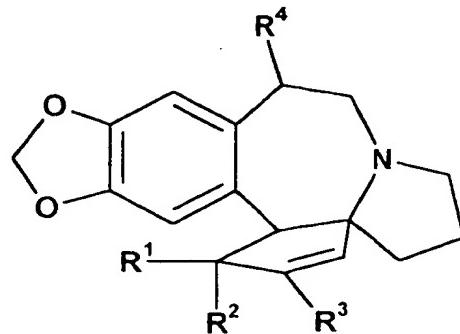
$\Omega$ -CO- répond à la formule suivante:



et où n, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme ci-dessus,

20

Selon un mode de réalisation préféré, Z est un atome d'oxygène et le céphalotaxane H-O-CTN est une céphalotaxine ou l'un de ses sels répondant à la formule suivante:

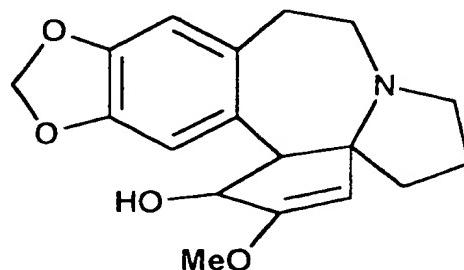


5

dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène un hydroxyle libre ou un alkoxyde.

Un céphalotaxane H-O-CTN est la céphalotaxine ou l'un de ses sels telle que R<sup>1</sup> représente un hydroxyle, R<sup>2</sup> représente un méthoxy, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représentent chacun un hydrogène.

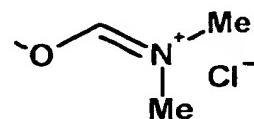
10



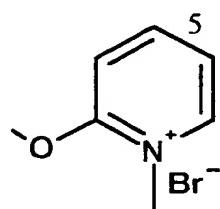
R<sup>5</sup> est de préférence, un hydrogène, -CH<sub>2</sub>-CO-O-Me.

15 Le radical Ω-CO- est de préférence tel que n = 1 à 4, avec R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> représentant chacun un radical méthyle.

chlorure de diméthyl-formamidinium de formule



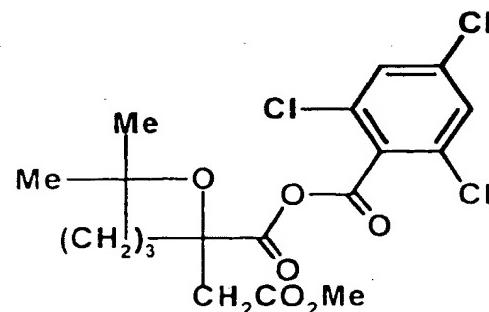
et bromure d'acyloxy-pyridinium de formule



10 formules dans lesquelles R représente un substituant alkyle.

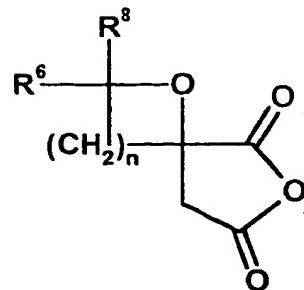
2,4,6-trichlorobenzoyloxy.

- l'anhydride mixte répondant à la formule suivante:



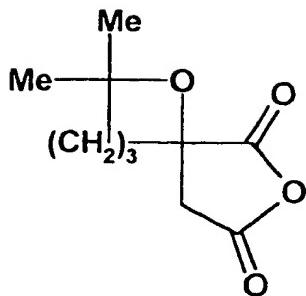
- Les chlorures d'un acide tel que décrit précédemment répondant à la formule générale  $\Omega\text{-CO-X}$ , X étant un halogène.

15 - Les anhydrides cycliques répondant à la formule suivante:

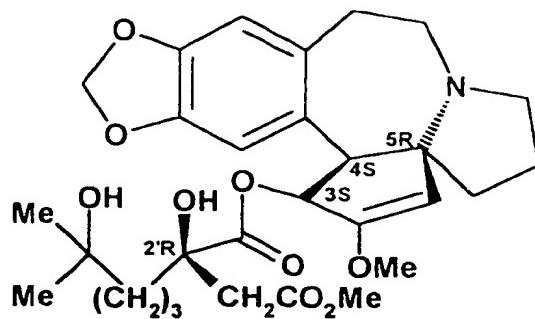


n, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup>, étant définis comme précédemment.

- L'anhydride cyclique répondant à la formule suivante:

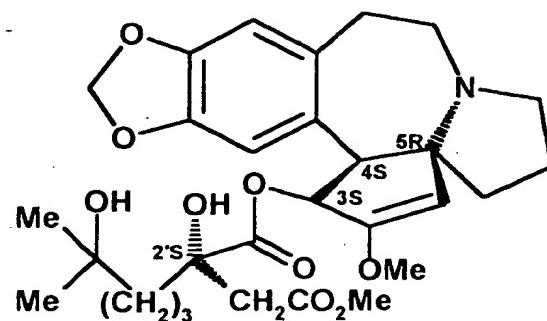


- Dans le procédé selon l'invention, le céphalotaxane porteur de chaîne latérale est purifié sous forme de sel par chromatographie utilisant une phase mobile sans solvant organique, dans lequel la phase stationnaire est constituée d'une phase inverse hydrophobe la phase mobile étant une solution ajustée à un pH compris entre 2 et 4,5 à l'aide d'un tampon formé d'un acide et d'un sel alcalin ou d'ammonium et d'un ou plusieurs adjuvants tels que des atténuateurs d'effet silanol, le sel de céphalotaxine étant soit engendré à partir d'un acide minéral, tel qu'un chlorydrate, un sulfate, un phosphate un nitrate, un perchlorate ou organique tel qu'un tartrate, un malate, un citrate, un lactate.
- 10 Dans le procédé selon l'invention, le céphalotaxane porteur de chaîne latérale est purifié selon une étape de purification chromatographique d'une homoharringtonine d'origine naturelle, hémisynthétique ou synthétique, en vue d'un usage médicamenteux répondant à la formule suivante:

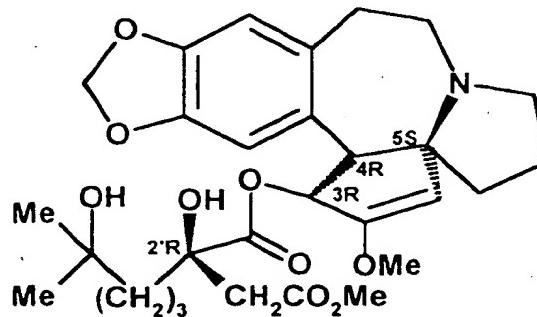


- 15 permettant de retirer l'impureté apparenté indésirable nommée 2'-épi-homoharringtonine résultant:
- a) soit d'un processus d'hémisynthèse au cours duquel a été introduit un acide homoharringtonique synthétique de pureté énantiomérique insuffisante, l'impureté

présentant alors la configuration absolue répondant à la formule suivante:



- 5 b) soit d'un processus de synthèse ou d'hémisynthèse, ou d'un processus naturel de biosynthèse dans la plante, au cours duquel a été introduite une céphalotaxine de pureté énantiomérique insuffisante, ou sous la forme d'un artefact par racémisation partielle de la partie céphalotaxine, l'impureté qui possède des propriétés chromatographiques strictement identique dans un système non chirale, présentant alors la configuration absolue opposée à celle ci-dessus (énantiomère) et répondant à la formule suivante:

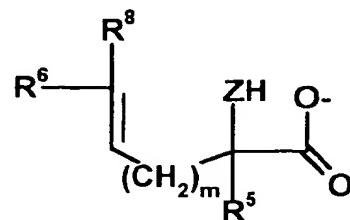


10

par la mise en oeuvre spéciale de l'un des systèmes chromatographiques suivants :

- A) Phase stationnaire : alkyl- ou phényl- ou alkylphényl- ou phénylalkyl-silane.  
 B) Phase mobile : eau-tétrahydrofurane, eau-méthanol, eau-acetonitrile ou tout  
 15 autre phase mobile de sélectivité équivalente.

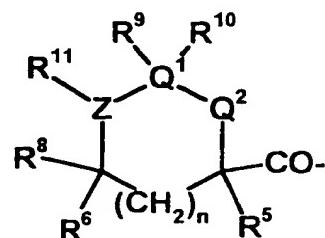
- soit à la formule de l'alcène linéaire ci-après:



dans laquelle  $m$  est compris entre 1 et 8,  $Z$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  sont définis comme ci-dessus,

5

- soit à la formule ci-après:



dans laquelle  $n$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  étant définis comme ci-dessus,  
 $Z$  et  $Q^2$  sont indépendamment l'un de l'autre des hétéroatomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,

10

$Q^1$  est un atome de carbone ou de silicium,

$R^9$  et  $R^{10}$  sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alcoxyde, un radical hydrocarboné, porteur ou non d'hétéroatomes, saturé, insaturé ou aromatique, linéaire ou ramifié et/ou cyclique, notamment un alkyle, un alkényle, un alkynyle, un cycloalkyle, un cycloalkényle, un aryle, un hétérocycloalkyle,  $R^9$  et/ou  $R^{10}$  pouvant être nuls ou confondus pour former un hétéroatome et/ou engager une liaison double avec  $Q^1$ , les radicaux  $R^9$  et  $R^{11}$  pouvant être nuls pour former une liaison multiple entre les deux atomes carbone qui les portent, et

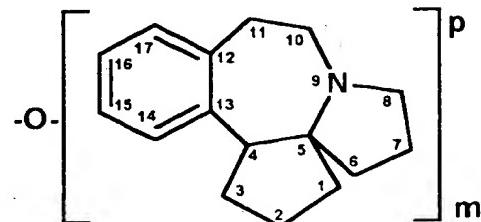
15

20

$R^{11}$  est un hydrogène, un arylcarbonyle, un alcoxycarbonyle, un aryloxycarbonyle ou un alkylcarbonyle,

dans laquelle

-O-CTN est la partie céphalotaxane ou ses sels, répondant à la formule suivante:



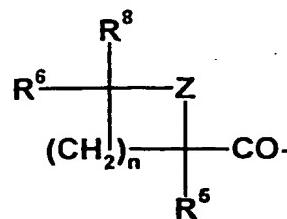
5 où m est égale à 1 ou 2 et p est une charge électronique unitaire comprise égale à 0 ou +1,

les deux types de radicaux  $\Omega$ - et -CTN décrits ci-dessus étant liés entre eux par un carboxylate porteur de liaison ester -CO-O-,

10

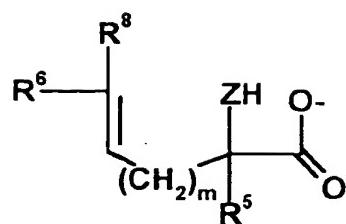
ledit procédé comprenant la mise en présence,

15 - soit d'un acide carboxylique de formule générale  $\Omega$ -CO-O-H ou un de ses sels, - soit d'une forme activée d'un acide de formule générale  $\Omega$ -CO-A ou un de ses sels, formules dans lesquelles  $\Omega$ -CO- répond à la formule suivante:



20 t où n, Z,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  sont définis comme ci-dessus,

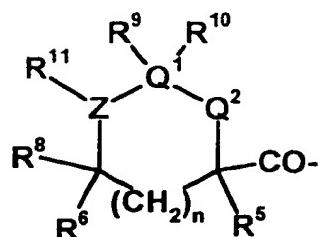
ou  $\Omega$ -CO- répond à la formule suivante:



et où  $m$  est compris entre 1 et 8,  $Z$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^8$  sont définis comme ci-dessus,

5

ou  $\Omega\text{-CO-}$  répond à la formule suivante:

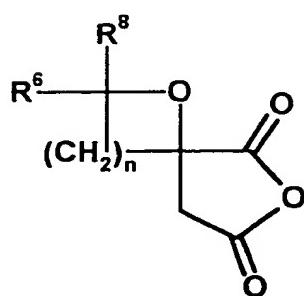


et où  $n$ ,  $Z$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  et  $R^{11}$  sont définis comme ci-dessus,

10

A représente

- soit d'un anhydride cyclique répondant à la formule suivante:



dans laquelle n, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> sont définis comme ci-dessus, cette réaction étant complétée par la méthylation du carboxyle primaire ainsi formé,

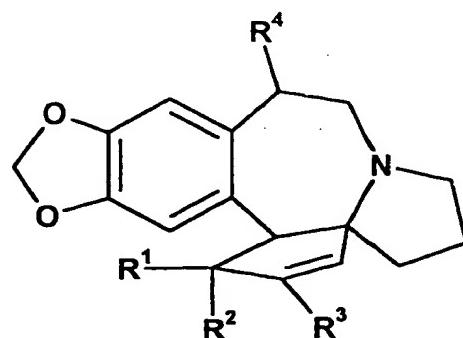
5 avec:

- soit un céphalotaxane, ou l'un de ses sels, porteur d'un groupement hydroxyle libre, et répondant à la formule H-O-CTN, dans laquelle CTN est défini comme ci-dessus,
- 10 - soit un alcoolate métallique répondant à la formule M-O-CTN, dans laquelle CTN étant défini comme ci-dessus et M est un métal,
- soit une forme activée au niveau de sa fonction alcool, répondant à la formule Y-O-CTN, dans laquelle -O-CTN est défini comme ci-dessus et Y est, soit un groupement partant laissant une charge négative sur l'atome d'oxygène par la scission entre Y- et -O-CTN, soit laissant un carbocation par la scission entre Y-O- et -CTN,

en présence éventuellement d'un ou de plusieurs adjuvants réactionnels pour former ledit céphalotaxane porteur de chaîne latérale, et/ou son sel.

20

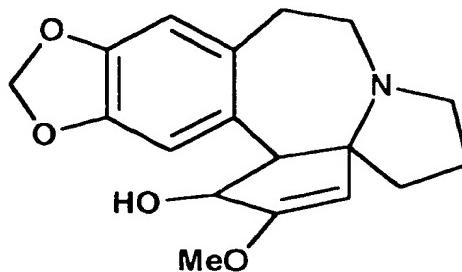
2. Le procédé de la revendication 1 dans lequel Z est un atome d'oxygène et le céphalotaxane H-O-CTN est une céphalotaxine ou l'un de ses sel répondant à la formule suivante:



25

dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène un hydroxyle libre ou un alkoxy.

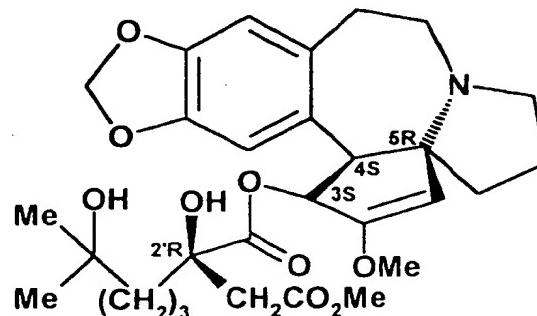
3. Le procédé de la revendication 2 dans lequel le céphalotaxane H-O-CTN est  
 5 la céphalotaxine ou l'un de ses sels telle que R<sup>1</sup> représente un hydroxyle, R<sup>2</sup> représente un méthoxy, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représentent chacun un hydrogène.



4. Le procédé de l'une des revendications 1 à 3 dans lequel R<sup>5</sup> est un hydrogène.

- 10 5. Le procédé de l'une des revendications 1 à 3 dans lequel R<sup>5</sup> est -CH<sub>2</sub>-CO-O-Me.
- 15 6. Le procédé de l'une des revendications 1 à 5 dans lequel n = 1 à 4, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> représentent chacun un radical méthyle.
7. Le procédé de l'une des revendications 1 à 5, dans lequel n = 1 ou 2, R<sup>6</sup> est un radical phényle et R<sup>8</sup> un hydrogène.
- 20 8. Le procédé de la revendication 1 dans lequel R<sup>5</sup> est -CH<sub>2</sub>-CO-O-Me, le céphalotaxane est celui de la revendication 3, n = 0, Z est un atome d'azote et R<sup>8</sup> un hydrogène.
9. Le procédé de l'une des revendications 1 à 8, dans lequel A est un radical de formule Ω-CO-O- dans laquelle Ω est défini comme dans la revendication  
 25 1.

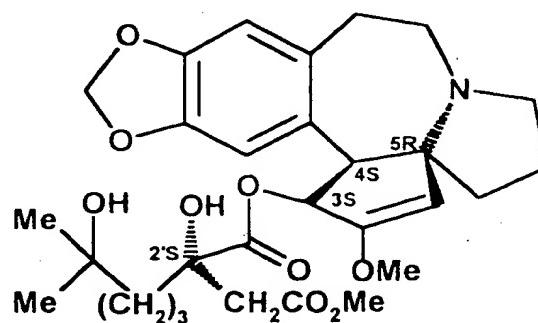
85. Procédé de l'une des revendications 1 à 21 et 34 à 48 qui comprend une étape de purification chromatographique d'une homoharringtonine d'origine naturelle, hémisynthétique ou synthétique, en vue d'un usage médicamenteux répondant à la formule suivante:



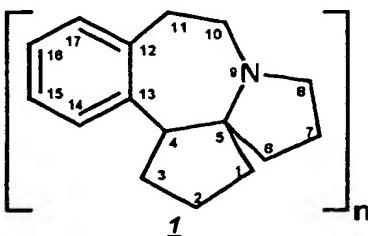
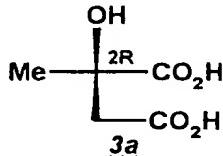
5

permettant de retirer l'impureté apparenté indésirable nommée 2'-épi-homoharringtonine résultant:

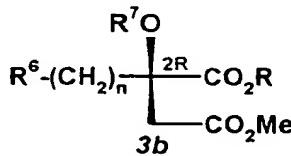
- 10 a) soit d'un processus d'hémisynthèse au cours duquel a été introduit un acide homoharringtonique synthétique de pureté énantiomérique insuffisante, l'impureté présentant alors la configuration absolue répondant à la formule suivante:



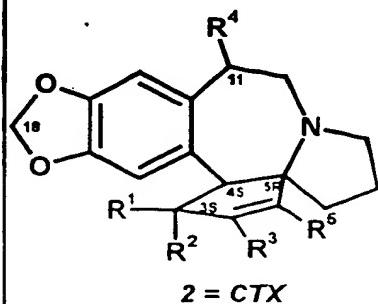
- 15 b) soit d'un processus de synthèse ou d'hémisynthèse, ou d'un processus naturel de biosynthèse dans la plante, au cours duquel a été introduite une céphalotaxine de pureté énantiomérique insuffisante, ou sous la forme d'un artefact par racémisation partielle de la partie céphalotaxine, l'impureté qui possède des propriétés chromatographiques strictement identique dans un système non chirale, présentant alors la configuration absolue opposée à celle ci-dessus (énantiomère) et répondant à la formule suivante:

**SCHEMA 1****DESCRIPTION ET DEFINITIONS DES HARRINGTONINES****LES CEPHALOTAXANES****EXEMPLES D'ACIDES HARRINGTONIQUES (R=H), 3  
ET D'HARRINGTONINES (R = CTX), 4**

Acide citramalique



Acides harringtoniques R = H

**LES CEPHALOTAXINES**

## Exemples de céphalotaxines:

La céphalotaxine = CTXOH 2a  
 $\text{R}^1=\text{OH}$ ,  $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ ,  $\text{R}^4=\text{OMe}$ ;

l'acétylcéphalotaxine, 2b  
 $\text{R}^1=\text{Ac}$ ,  $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{OMe}$ ;

la céphalotaxinone, 2c  
 $\text{R}^1, \text{R}^2=\text{O}$ ,  $\text{R}^3=\text{OMe}$ ,  $\text{R}^4=\text{R}^5=\text{H}$ ;

la démethylcéphalotaxine, 2d  
 $\text{R}^1=\text{OH}$ ,  $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{OH}$ ;

la démethylcéphalotaxinone,  
2e  
 $\text{R}^1, \text{R}^2=\text{O}$ ,  $\text{R}^3=\text{OH}$ ,  $\text{R}^4=\text{R}^5=\text{H}$ ;

la 11-hydroxycéphalotaxine, 2f  
 $= \underline{2b} + \text{R}^4=\text{OH}$ ;

**LES ACIDES HARRINGTONIQUES  
(non isolés à l'état naturels en tant que tels)**

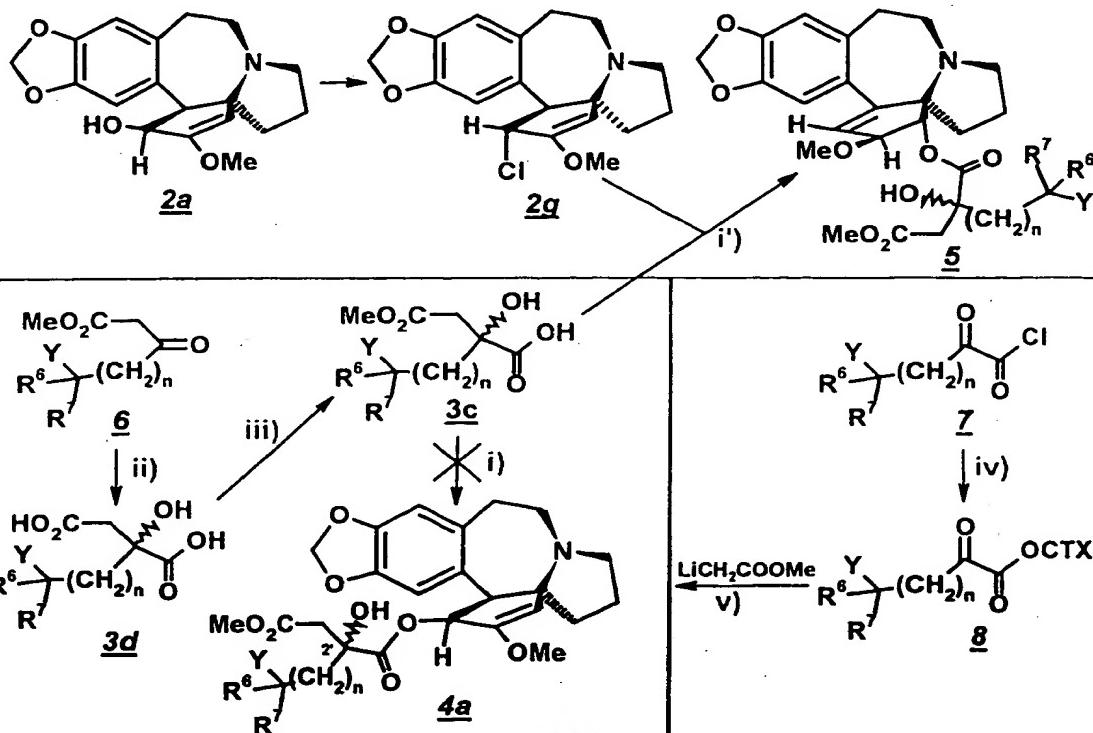
$\text{R}^7$	$\text{R}^6$	$n$	$\text{R}$	
H	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})-$	2	H	Acide harringtonique
H	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})-$	3	H	Acide homoharringtonique
H	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})-$	1	H	Acide norharringtonique
H	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	2	H	Acide désoxyharringtonique
		3	H	A. anhydrohomoharringtonique
H	Ph-	1	H	Acide néoharringtonique

**LES HARRINGTONINES (naturelles)**

H	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})-$	2	CTX	Harringtonine: HT
H	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})-$	3	CTX	Homoharringtonine: HHT
H	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})-$	1	CTX	Norharringtonine
H	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	2	CTX	Désoxyharringtonine
H	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	1	CTX	Nordésoxyharringtonine
H	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	3	CTX	Homodésoxyharringtonine
H	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	4	CTX	Bishomodésoxyharringtonine
		2	CTX	Anhydroharringtonine
H	Ph-	1	CTX	Néoharringtonine
H	Ph-	2	CTX	Homonéoharringtonine

## SCHEMA 2

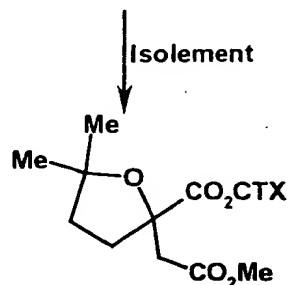
### ESSENTIEL DE L'ETAT DE L'ART



i) Impossible en raison de l'encombrement stérique [K.L. Mikolajczak et coll., *Tetrahedron*, p. 1995, (1972)]; ii) HCN, H<sup>+</sup>; iii) MeOH, H<sup>+</sup>; i') Sel d'argent de 3c [K.L. Mikolajczak et coll., *J. Med. Chem.*, p. 63, (1975)]; iv) 2a /pyridine-dichlorométhane; v) selon [T.R. Kelly et coll., *Tetrahedron Lett.*, 3501 (1973)];

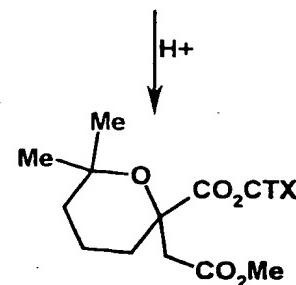
### ORIGINE DES ANHYDROHARRINGTONINES

#### *C. fortunei*



L'anhydroharringtonine

#### Homoharringtonine naturelle

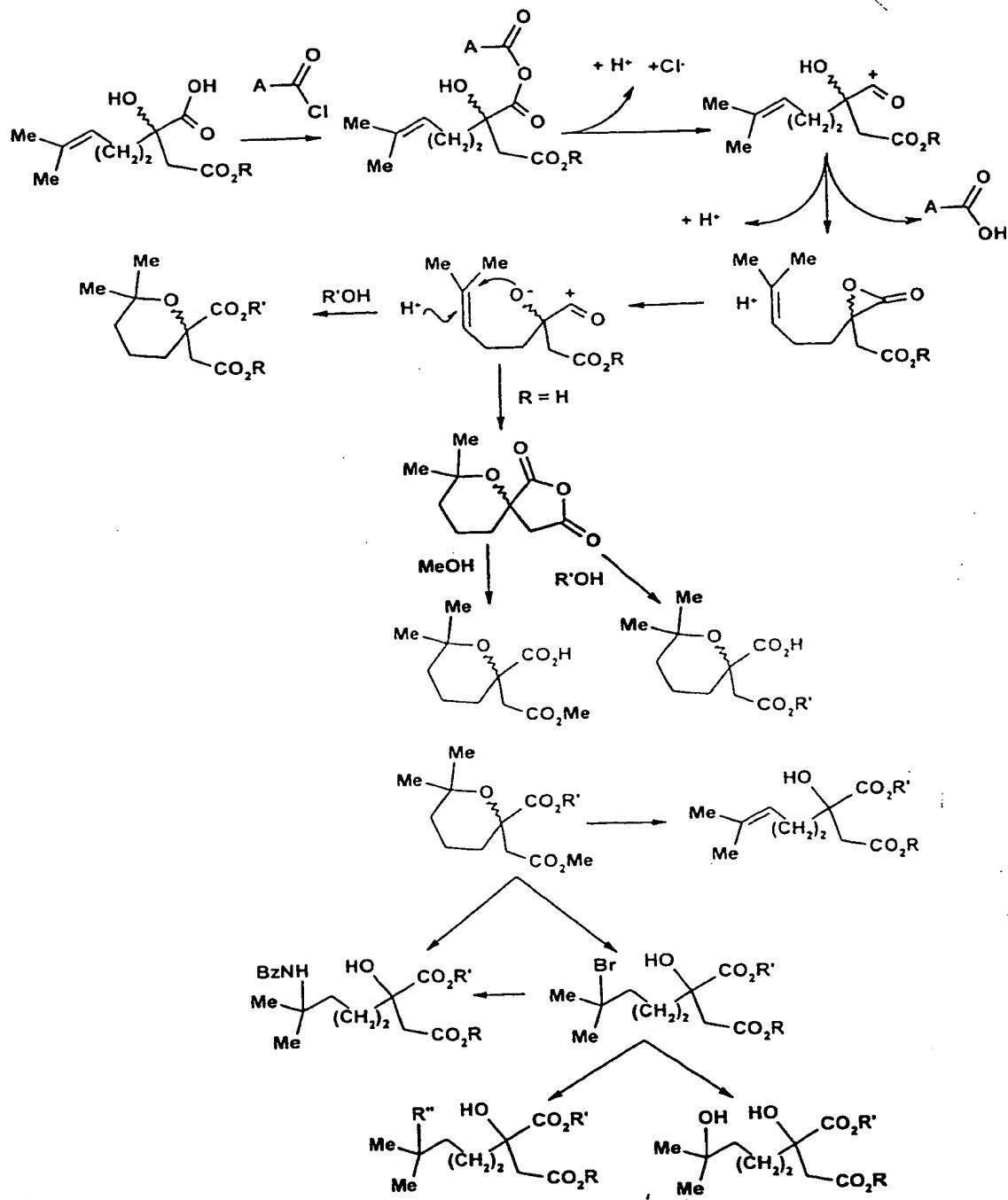


L'anhydrohomoharringtonine

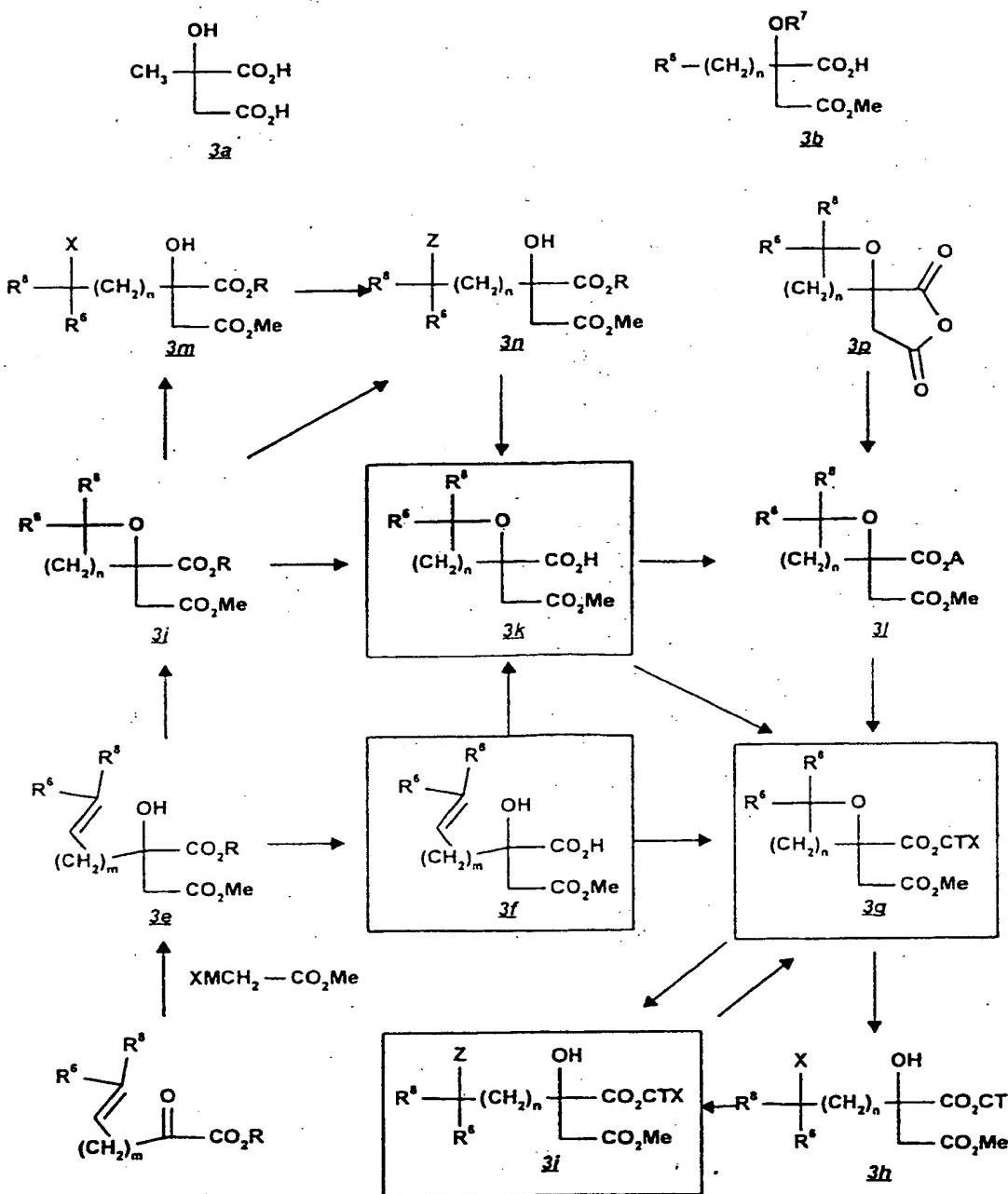
[D. Z. Wang et coll., *Yaoxue Xuebao*, p. 173, (1992)]

[D. Z. Wang et coll., *Yaoxue Xuebao*, p. 178, (1992)]

# SCHEMA 3



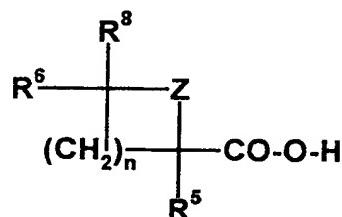
## SCHEMA 4



Documents reçus  
le : 08-03-59  
Non examinés par  
I.N.P.I.

sulfonique ou un acide formique.

57. Le procédé l'une des revendications 53 à 56 dans lequel Z est un oxygène.
- 5 58. L'acide hétérocycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variable, répondant à la formule ci-après:



dans laquelle n est compris entre 1 et 8, Z, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> étant définis comme dans la revendication 1, et R<sup>5</sup> n'étant pas un hydrogène,

10

à l'exception des composés pour lesquels, Z étant un atome d'oxygène,

- 1°) n = 0 et R<sup>5</sup> est un radical -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H ou -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, et R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> ne sont pas simultanément un hydrogène,
- 15 2°) n = 2 et simultanément R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = méthyle et R<sup>5</sup> = OMe ou hydroxyle,
- 3°) n = 2 et simultanément R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = méthyle et R<sup>5</sup> est un radical -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H ou -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,
- 4°) n = 3 et simultanément R<sup>6</sup> est un hydroxyle et R<sup>8</sup> est un méthyle et R<sup>5</sup> un radical -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,
- 20 5°) lorsque n = 2 ou 3 et R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub> alors R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> représentent indépendamment l'un de l'autre H ou Me,
- 6°) lorsque n = 3 et R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = H alors R<sup>5</sup> représente phényl, éthyl ou propyl,
- 7°) lorsque n = 3 et R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = H alors R<sup>5</sup> représente -CH(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>,
- 25 - CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, - CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> ou 3- cyclohexenyl,
- 8°) lorsque n = 3, R<sup>6</sup> = R<sup>8</sup> = H et R<sup>5</sup> = éthyle.

59. L'acide oxacycloalcane carboxylique tertiaire, y compris ses sels et chacune de ses formes énantiomériques pures ou en mélange racémique ou de composition variabl , répondant à la formule ci-après :